

NEUE DERIVATE VON TETRON-
UND TETRAMSÄUREN ALS VORSTUFEN
UND ANALOGE VON NATURSTOFFEN

CHRISTIANE KOSER-GNOSS

*Diss.
München
1985*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554826_0018

NEUE DERIVATE VON TETRON- UND TETRAMSÄUREN
ALS VORSTUFEN UND ANALOGE VON NATURSTOFFEN

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Fakultät für Chemie und Pharmazie

der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Christiane Koser-Gnoss

aus Darmstadt

München

Dezember 1984

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H.-D. Stachel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Die Dissertation wurde am 7.1.1985 der Fakultät zur Beurteilung
eingereicht.

Tag der mündlichen Prüfung: 15.2.1985

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Professor Dr. Hans-Dietrich Stachel
angefertigt.

Für die stets großzügige Förderung und Unterstützung dieser Arbeit spreche ich Herrn Professor Dr. H.-D. Stachel meinen herzlichen Dank aus.

Mein besonderer Dank gilt Herrn J. Macher für die wertvolle technische Unterstützung.

Weiter danke ich Fr. Stecker für das Anfertigen der NMR-Spektren und der C,H,N-Analysen, sowie Fr. E. Visintainer und Herrn Dr. H. Lerche für die Aufnahme der Massenspektren.

INHALTSVERZEICHNIS

ALLGEMEINER TEIL

Einleitung	1
I. SYNTHESE EINER HOLOMYCIN-VORSTUFE	4
1. Herstellung der α -Ethoxycarbonyl-bromalkylidentetramsäure <u>6</u>	4
2. Herstellung des α -Cyano- γ -ethoxycarbonylmethylen-tetram-säureenolethers <u>9</u>	7
2.1. Synthese durch Wittig-Reaktion	7
2.2. Strukturbeweis	8
3. Synthese von 3-Methoxycarbonyl-Holomycin	11
3.1. Umesterung von <u>9</u>	11
3.2. Seitenkettenbromierung	13
3.3. Sulfidaustausch und Oxidation zum 1,2-Dithiol	15
3.4. Verseifung der Nitrilgruppe	18
3.5. Reduktion der Nitrosoverbindung	21
3.6. Acylierung zum 3-Methoxycarbonyl-Holomycin	22
II. SEITENKETTENBROMIERTE ALKYLIDENTETRONSÄUREN	25
1. Herstellung ringbromierter Tetronsäuren und deren Reaktionen	25
2. Ringschluß zum einfach-bromierten Bislacton	28
3. Reaktion mit Nucleophilen	30
4. Ringschluß zum zweifach-bromierten Bislacton	35
III. ALKYLIDENTETRONSÄUREN MIT AKTIVIERENDEN α -SUBSTITUENTEN	36
1. Versuche zur Einführung einer Estergruppe	36
2. α -Cyano-alkylidentetronsäuren	37
3. α -Acyl-alkylidentetronsäuren	42
3.1. Acylierungsversuch durch Fries-Umlagerung	42

3.2. Acylierung mit Lewis-Säuren	43
4. α -Formyl-alkylidentetronsäuren	46
5. α -Bromierte Tetronsäureenoether	51
5.1. Herstellung	51
5.2. Umsetzung mit Aminen	53
5.3. Umsetzung mit Methylat	59
IV. α - UND SEITENKETTENALKYLIERTE ALKYLIDENTETRONSÄUREN	61
1. Ringalkylierung	
1.1. - durch Knoevenagel- und Michaelreaktion	61
1.2. - durch Reduktion von α -Acyltetronsäuren	64
2. Ringschluß zum alkylierten Bislacton	66
3. Reaktion mit Nucleophilen	67
Zusammenfassung	70
Literaturverzeichnis	147

EXPERIMENTELLER TEIL

1. (3-Methoxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-yliden)-essigsäuremethylester 2
2. (4-Ethoxycarbonyl-3-hydroxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-yliden)-
bromessigsäuremethylester 6
3. (4-Cyano-3-isopropoxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-yliden)-essigsäure-
ethylester 9
4. (4-Carbamoyl-3-hydroxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-yliden)-essigsäure 11
5. (3-Hydroxy-5-oxo-4-tosylcarbamoyl-3-pyrrolin-2-yliden)-essig-
säuremethylester 13
6. (4-Carbamoyl-3-hydroxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-yliden)-essigsäure-
methylester 14
7. (4-Cyano-3-methoxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-yliden)-essigsäuremethy-
l ester 15
8. (4-Cyano-2-hydroxy-3-methoxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-yl)-bromessig-
säuremethylester 16
9. (4-Cyano-3-methoxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-yliden)-bromessigsäure-
methylester 17
10. (4-Cyano-3-methoxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-yliden)-mercaptoessig-
säuremethylester 18
11. 6-Cyano-4,5-dihydro-5-oxo-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-3-carbon-
säuremethylester 20
12. 6-Carbamoyl-4,5-dihydro-5-oxo-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-3-
carbonsäuremethylester 21
13. 4,5-Dihydro-6-nitroso-5-oxo-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-3-carbon-
säuremethylester 22
14. 4,5-Dihydro-6-nitro-5-oxo-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-3-carbon-
säuremethylester 23

15. 6-Amino-4,5-dihydro-5-oxo-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-3-carbon-
säuremethylester 24
16. 6-Acetylamino-4,5-dihydro-5-oxo-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-
3-carbonsäuremethylester 25
(3-Methoxycarbonyl-holomycin) 27)
17. (E)-(4-Brom-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure 32
18. (E)-(4-Brom-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essig-
säuremethylester 33
19. (E)-(4-Brom-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essig-
säureethylester 34
20. (E)-(4-Brom-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-acetamid 35
21. (Z)-(4-Brom-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essig-
säuremethylester 37
22. (E)-(3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure-
methylester 29 4)
23. 4,4'-Isopropyliden-bis- (E)-(3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-
2-yliden)-essigsäuremethylester 38
24. 3-Brom-2,5-dihydro-furo [3,2-b] furan-2,5-dion 39
25. (Z)-(3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-bromessig-
säuremethylester 41
26. (Z)-(3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-bromessigsäure 42
und (E)-(4-Brom-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
essigsäure 32 (Gemisch)
27. (Z)-(3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-bromacetamid 43
28. 5-(3-Diazo-2-oxo-propyliden)-4-methoxy-2,5-dihydro-furan-2-on 44
29. 5-(1-Brom-3-diazo-2-oxo-propyliden)-4-methoxy-2,5-dihydro-
furan-2-on 45

30. (Z)-(3-Methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-propionsäure-methylester 46
31. (Z)-(4-Brom-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-brom-essigsäure 47
32. 3,6-Dibrom-2,5-dihydro-furo [3,2-b] furan-2,5-dion 48
33. (E)-(3-Ethoxycarbonyloxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 49
34. (Z)-(3-Ethoxycarbonyloxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-brom-essigsäuremethylester 50
35. (E)-(3-Hydroxy-5-oxo-4-tosylcarbamoyl-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 51
36. (Z)-(3-Hydroxy-5-oxo-4-tosylcarbamoyl-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-bromessigsäuremethylester 52
37. (E)-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 53
38. (Z)-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-brom-essigsäuremethylester 54
39. (E)-(4-Cyano-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 55
40. (Z)-(4-Cyano-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-brom-essigsäuremethylester 56
41. (E)-(4-Cyano-3-methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 57
42. (E)-(3-Acetoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 58
43. (Z)-(3-Acetoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-bromessigsäuremethylester 59

44. (E)-(3-Benzoyloxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure-methylester 60
45. (Z)-(3-Benzoyloxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-bromessigsäuremethylester 61
46. (Z)-(3-Benzoyloxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure-methylester 62
47. (E)-(4-Acetyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 63
48. (E)-(4-Benzoyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 64
49. (Z)-(4-Acetyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-brom-essigsäuremethylester 65
50. (Z)-(4-Benzoyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-brom-essigsäuremethylester 66
51. (Z)-(4-Acetyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure 67
52. (E)-(4-Dimethylaminomethylen-3,5-dioxo-tetrahydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 68
53. (Z)-(4-Dimethylaminomethylen-3,5-dioxo-tetrahydro-furan-2-yliden)-bromessigsäuremethylester 69
54. (E)-(4-Formyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 70
55. (Z)-(4-Formyl-3-hydroxy-3-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-brom-essigsäuremethylester 71
56. (E)-(4-Dimethoxymethyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 72
57. (E)-(4-Dimethoxymethyl-3-methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 73

58. (3-Chlor-4-dichlormethyl-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 74
59. (Z)-(4-Dimethoxymethyl-3-methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 75
60. (Z)-(4-Brom-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-bromessigsäuremethylester 76
61. (E)-(4-Brom-3-methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 77
62. (Z)-(3-Methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-bromessigsäuremethylester 78
63. (E)-(4-Brom-3-methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäureethylester 79
64. (Z)-(4-Brom-3-methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-bromessigsäuremethylester 80
65. (E)-(3-Benzylamino-4-brom-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 81
66. (E)-(3-Benzylamino-4-brom-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäureethylester 82
67. (E)-(4-Brom-3-methylamino-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 83
68. (Z)-(3-Benzylamino-4-brom-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-bromessigsäuremethylester 84
69. 1-Benzyl-3-benzylamino-4-brom-pyrrolin-2,5-dion 85
70. N-Benzyl-2-methoxy-maleinimid 86 ^{56 a)}
71. 1-Benzyl-3-benzylamino-pyrrolin-2,5-dion 87
72. 2-Methoxy-maleinimid 88 ^{56 b)}
73. 3-Benzylamino-pyrrolin-2,5-dion 89

74. 5-Brom-3-methoxy-4-oxo-2-hexen-1,6-disäuredimethylester 90
75. 2-Brom-3,4-dimethoxy-2,4-hexadien-1,6-disäuredimethylester 91
76. 4-Methoxy-2,4-hexandien-1,6-disäure-1-methylester 92
77. 4,4'-Benzyliden-bis-[(E)-(3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure] 93
78. 4,4'-Benzyliden-bis-[(E)-(3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester] 94
79. 4,4'-Cinnamyliden-bis-[(E)-(3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester] 95
80. 4,4'-(4-Nitro-benzyliden)-bis-[(E)-(3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester] 96
81. (E)-[4-(2-Trichlor-1-hydroxy-ethyl)-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden]-essigsäure 97
82. (E)-[4-(2-Trichlor-1-hydroxy-ethyl)-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden]-essigsäuremethylester 98
83. (Z)-[4-(2-Trichlor-1-hydroxy-ethyl)-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden]-bromessigsäuremethylester 99
84. [4-(Cyclopenten-1-yl)-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden]-essigsäuremethylester 100
85. (E)-(4-Ethyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 101
86. (E)-(4-Benzyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yliden)-essigsäuremethylester 102
87. (Z)-(4-Ethyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure 103
88. (E)-(4-Ethyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure 104

89. (E)-(4-Benzyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure 105
90. 3-Ethyl-2,5-dihydro-furo[3,2-b]furan-2,5-dion 106
91. 3-Benzyl-2,5-dihydro-furo[3,2-b]furan-2,5-dion 107
92. (E)-2-(3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-buttersäure 108
93. (E)-2-(3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-buttersäuremethylester 109
94. (E)-2-(4-Brom-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-buttersäure 110
95. (E)-2-(4-Brom-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-buttersäuremethylester 111

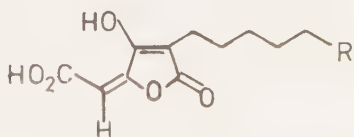
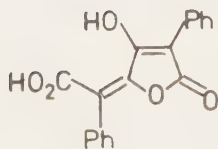
ALLGEMEINER TEIL

Einleitung

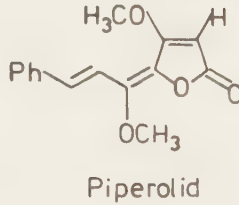
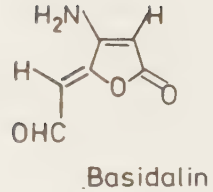
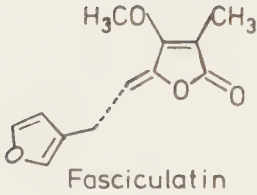
Eine große Anzahl physiologisch wirksamer Naturstoffe enthält als Grundkörper Tetrahydrofuran-2,4-dione und Pyrrolidin-2,4-dione, die in der Literatur als Tetron- bzw. Tetramsäuren bezeichnet werden. Unser Arbeitskreis beschäftigt sich seit einiger Zeit mit der Synthese von γ -Alkylidentetron- bzw. γ -Alkylidentetramsäuren und deren Heteroanalogen, um naturstoffähnliche Substanzen mit pharmakologischer Wirkung herzustellen. ^{1) - 13)}

Natürlich vorkommende Vertreter für γ -Alkylidentetronsäuren sind z.B.: Pulvinsäurederivate aus Flechten ¹⁴⁾, deren Analoge antiinflammatorisch, antipyretisch und analgetisch wirken ¹⁵⁾; Fasciculatin, ein Schwamm-metabolit aus *Ircinia strobilina*, der außer einer Tetronsäure einen Furan-ring im Molekül enthält ¹⁶⁾; Multicolsäure aus *Penicillium multicolor* ¹⁷⁾; Piperolid aus *Piper sanctus* - vor kurzem isoliert ^{18), 19)} und von K. Dandl synthetisiert ^{9), 20)} -, das zentraldämpfende Eigenschaften besitzt; Basidalin aus *Leucoagaricus naucina*, welches antibiotisch und gegen Tumore wirksam ist ²¹⁾.

Pulvinsäure

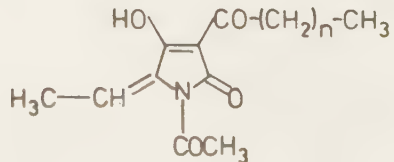


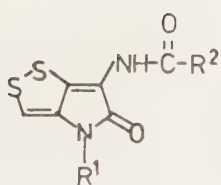
Multicolsäure R= OH
Multicolansäure R= H



Vertreter für natürlich vorkommende γ -Alkylidentetramsäuren sind z.B.:
 Magnesidin, eine Acyltetramsäure aus *Pseudomonas magnesoruba* mit anti-
 biotischer Wirkung ²²⁾; die 1,2-Dithiolo-pyrrole Thiolutin, Holomycin
 und Aureothricin - aus verschiedenen *Streptomyces*-Stämmen isoliert ²³⁾
 und auf verschiedenen Wegen synthetisiert ²⁴⁾⁻²⁷⁾ -, die in ihrem Grund-
 gerüst eine Thiotetramsäure als Teilstruktur enthalten und ebenfalls
 antibiotisch wirksam sind.

Magnesidin





	R¹	R²
Thiolutin	CH ₃	CH ₃
Holomycin	H	CH ₃
Aureothricin	CH ₃	C ₂ H ₅

Aufbauend auf Ergebnissen von Ch. Kreiner ⁷⁾ synthetisierte E. Immerz-Winkler ¹¹⁾ das 3-Phenyl-Thiolutin, -Holomycin und -Aureothricin.

Anschließend war die Synthese des 3-Alkoxy-carbonyl-Holomycins geplant, das auf anderem Weg von J.E. Ellis, J.H. Fried, I.T. Harrison, E. Rapp und C.H. Ross ²⁷⁾ hergestellt wurde und nach Angabe der Autoren zu Holomycin decarboxylierbar ist.

In Teil I wird das Problem aufgegriffen und fortgeführt.

In Teil II und III werden Versuche unternommen Sauerstoffanaloge des Holomycins herzustellen. Dazu ist die Einführung von Brom in die Seitenkette und von aktivierenden α -Substituenten notwendig.

In Teil IV werden Erfahrungen aus II und III genutzt, um Seitenkettenalkylierung zu erreichen.

I. SYNTHESE EINER HOLOMYCIN-VORSTUFE

1. Herstellung der α -Ethoxycarbonyl-bromalkylidentetramsäure 6

Analog zur Synthese von 3-Phenylholomycin II ($R=Ph$) aus I ($R=Ph$) von Ch. Kreiner ⁷⁾ und E. Immerz-Winkler ¹¹⁾ sollte die Herstellung von 3-Alkoxy-carbonylholomycin II ($R=CO_2R$) möglich sein. Jedoch ist die entsprechende Ausgangsverbindung I ($R=CO_2R$) bisher nicht bekannt.

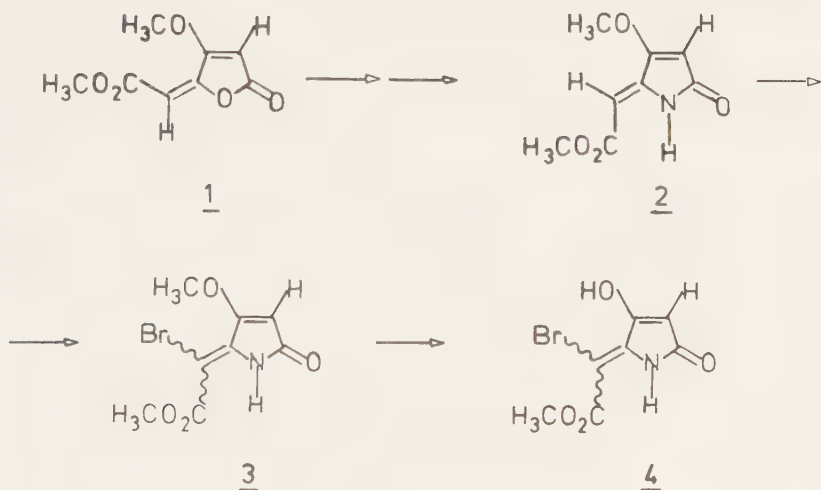


Bekannt ist hingegen aus Untersuchungen von E. Immerz-Winkler ²⁸⁾ die Reaktionsfolge 1 $\rightarrow$ 4 .

Die Überführung des Tetronsäurederivats 1 in das Tetramsäurederivat 2 ist grundsätzlich literaturbekannt ²⁹⁾ . 2 wurde durch Addition von Hypobromit und anschließender Wasserabspaltung aus dem Bromhydrin seitenkettenbromiert. Mit konzentrierter Schwefelsäure ließ sich der Enolether 3 zur Tetramsäure 4 spalten.

Der Bromid-Ether 3 ist relativ reaktionsträge gegenüber Nucleophilen; ein Austausch der ringständigen Methoxygruppe gegen eine Sulphydrylgruppe läßt sich nicht realisieren. Erst mußte eine zusätzliche Aktivierung durch eine Estergruppe oder ähnlich wirkende Substituenten als

Voraussetzung für eine neue Holomycinsynthese eingeführt werden.

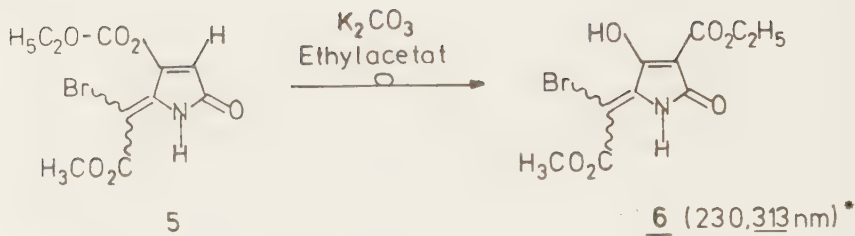


Grundsätzlich ist die α -Acylierung von Tetron- und Tetramsäuren ³⁰⁾ bekannt; ebenso die Fries-Umlagerung von O-acylierten Tetron-⁵⁾ und Tetramsäuren ³⁾. Dagegen ist die Alkoxy-carbonylierung bisher nur in einem Fall bei N-Aminotetramsäuren beschrieben. ¹⁰⁾

Einstündiges Erhitzen von 5 ²⁸⁾ in Ethylacetat mit geglühtem Kaliumcarbonat ergab keine C-Acyltetramsäure.

Erst bei Verlängerung der Reaktionszeit auf zwanzig Stunden, bei strengem Ausschluß von Feuchtigkeit, trat Umsetzung ein.

6 liegt als Kaliumsalz vor und kann sehr einfach von restlicher Ausgangssubstanz abgetrennt werden.



Die schwach gelblichen Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 188° geben mit Eisen(III)chlorid eine rote Färbung.

Im NMR-Spektrum von 6 sind zwei austauschbare Protonensignale bei $\delta = 9,40$ ppm und $\delta = 7,50$ ppm für die OH- und NH-Protonen zu sehen. Die Protonen des Methylesters treten bei $\delta = 4,09$ ppm in Resonanz, und die Ethoxygruppe des eingeführten Esters spaltet wie üblich in ein Quartett bei $\delta = 4,43$ ppm und in ein Triplet bei $\delta = 1,40$ ppm auf. Das Vinylproton, welches im NMR-Spektrum von 5 bei $\delta = 6,25$ ppm als Dublett in Resonanz tritt, wurde substituiert.

Die Estersignale erscheinen alle doppelt, demnach liegt ein Stereoisomerengemisch im Verhältnis 1:2 vor. Eine Verbesserung der Ausbeute gelang weder durch Erhöhung der Temperatur, wobei Butylacetat als Lösungsmittel eingesetzt wurde, noch durch Verlängerung der Reaktionszeit.

Leider war die Ausbeute von 7% zu niedrig, um 6 als Ausgangsverbindung für die geplante mehrstufige Holomycin-Synthese zu verwenden.

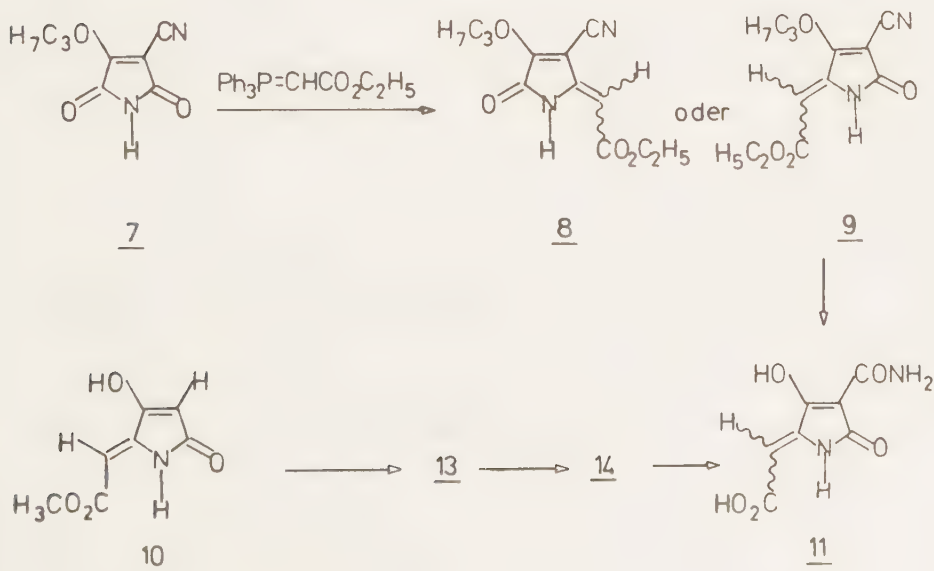
* Den Formeln der neu hergestellten Verbindungen sind die UV-Absorptionsmaxima, gemessen in Methanol, beigefügt; das Hauptmaximum ist unterstrichen.

2. Herstellung des α -Cyano- γ -ethoxycarbonylmethylen-tetramsäure- enolethers 9

2.1 Synthese durch Wittig-Reaktion

Einen anderen Weg, um zu aktivierten α -Alkoxycarbonylmethylen-tetram-
säuren zu gelangen, bot die Wittig-Reaktion mit literaturbekannten
Alkoxy-cyano-maleinimiden.

Wie Vorarbeiten von P. Lugosi ³¹⁾ ergaben, reagiert 3-Cyano-4-isopropyl-
oxy-maleinimid 7 mit Ethoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran ³²⁾ im
Verhältnis 1:1. Das NMR-Spektrum entspricht den Erwartungen für das γ -Lactam
9. Jedoch kann anhand der Spektren nicht ausgeschlossen werden, daß das
Isomere 8 vorliegt. Dies mußte daher auf chemischem Wege geklärt werden.
Eine einfache Möglichkeit dazu bestand in der Verseifung von 9 zur Säure
11, die ihrerseits leicht aus dem bekannten Ester 10 erhalten werden konnte.
Der Weg ist im Folgenden dargestellt:



Wurde das Wittig-Produkt mit 20 %iger Kalilauge eine dreiviertel Stunde unter Rückfluß erhitzt, so konnte nach dem Ansäuern eine Verbindung isoliert werden, die weder Nitrilabsorption im IR-Spektrum noch Isopropoxy- und Ethyloxysignale im NMR-Spektrum aufweist. Außer einem Signal für ein Proton bei $\delta = 5,38$ ppm erscheinen noch austauschbare Protonensignale bei $\delta = 9,10$ ppm und bei $\delta = 7,50$ ppm.

Nitril, Ethylester und Isopropylenolether sind verseift worden.

Nach der Elementaranalyse liegt ein Amid vor, das die Struktur 11 oder 12 haben muß.



2.2. Strukturbeweis

Zur Herstellung des Amids 11 auf eindeutigen Wege wurde die in der Literatur beschriebene Umsetzung von β -Dicarbonylverbindungen ³³⁾ mit Isocyanaten zu N-substituierten Amiden herangezogen.

Wie erwartet reagiert 10 als β -Dicarbonylverbindung unter Triethylamin-Katalyse mit Tosylisocyanat zur α -Tosylcarbamoyle-tetramsäure 13.

Das NMR-Spektrum (Abb. 1) zeigt Signale für eine Tosylcarbamoylgruppe. Das Dublett bei $\delta = 5,10$ ppm für das Vinylproton von 10¹¹⁾ ist verschwunden. Die vier Protonen des Aromaten sind in zwei Dubletts bei $\delta = 7,85$ ppm und $\delta = 7,40$ ppm aufgespalten, die Methylgruppe liegt bei $\delta = 2,48$ ppm und das Sulfonimidproton fällt mit dem Lactam- und dem Enolprotonensignal zusammen und erscheint bei $\delta = 8,80$ ppm.

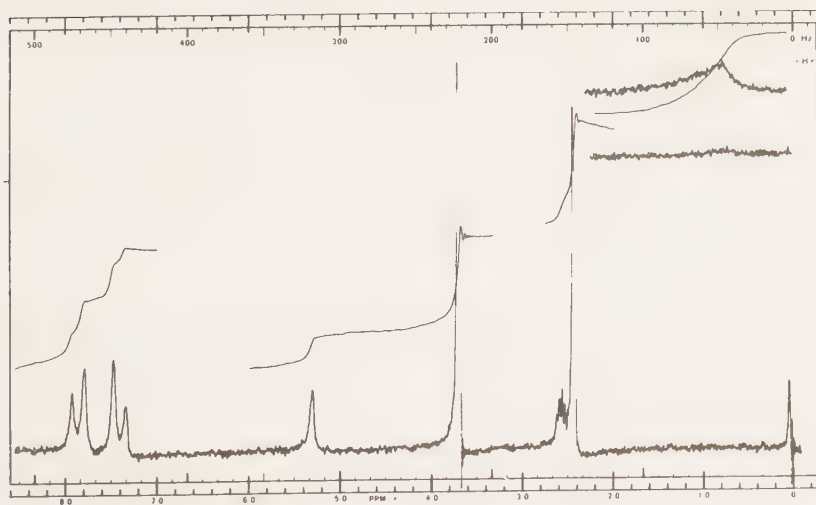
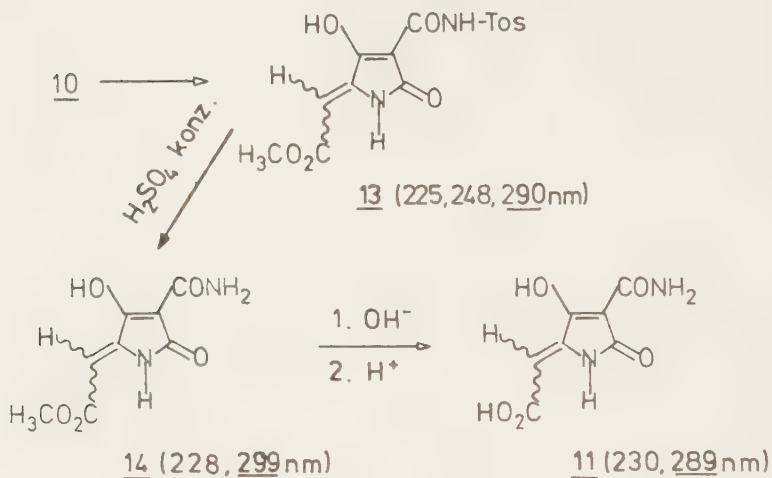


Abb. 1 : NMR-Spektrum von 13 in d_6 -DMSO

Durch Umsetzung von 13 in konzentrierter Schwefelsäure wird der Tosylrest abgespalten, und es entsteht - nach dem Massenspektrum und der Analyse zu urteilen - der Amid-Ester 14 .

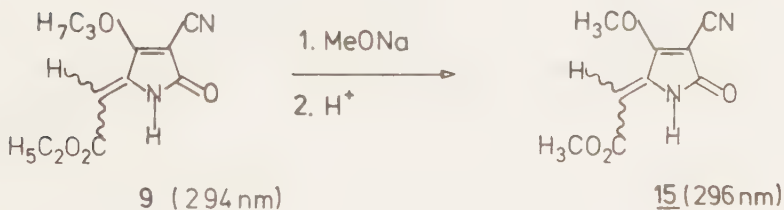


Durch Verseifung mit starker Kalilauge entstand die entsprechende Carbonsäure, die sich durch Spektrenvergleich als identisch mit 11 erwies. Dadurch ist bewiesen, daß die Wittig-Reaktion des Maleinimids 7 mit dem Ethoxycarbonylmethylen-triphenylphosphoran in gewünschtem Sinn zu 9 verläuft, so daß dieses für eine neue Holomycin-Synthese als Ausgangs-
verbindung benutzt werden kann.

3. Synthese von 3-Methoxycarbonyl-Holomycin

3.1. Umesterung von 9

Um bei den nachfolgenden Reaktionen von 9 störende Umesterungen zu unterbinden, wurden die verschiedenen Alkylgruppen des Ester-ethers durch Methylgruppen ersetzt. Die Umesterung von 9 zu 15 gelingt in einem Reaktionsschritt. Jedoch muß die Umsetzung durch Zusatz von mehr als einem Äquivalent Natriummethylat katalysiert werden, da der Lactamstickstoff eine beträchtliche Acidität besitzt.



Ein Vergleich des NMR-Spektrums von 15 (Abb. 2) mit dem von 2 (Abb. 3) zeigt deutlich die Aktivierung, die die β -Methoxygruppe durch die Cyanidgruppe erfährt. Die Enoletherabsorption ist bei 15 um 0,40 ppm paramagnetisch nach $\delta = 4,40$ ppm verschoben. Der Methylester tritt unverändert bei $\delta = 3,80$ ppm in Resonanz, das Vinylprotonensignal hat sich mit $\delta = 5,65$ ppm unwesentlich verändert.

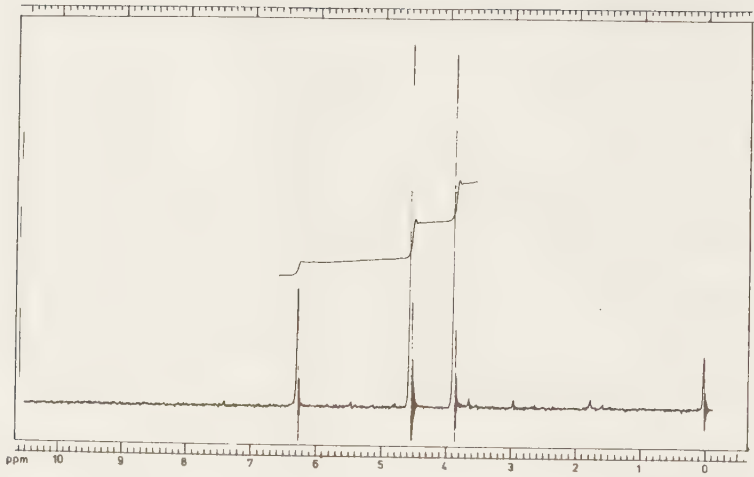


Abb. 2 : NMR-Spektrum von 15 in d_6 -DMSO

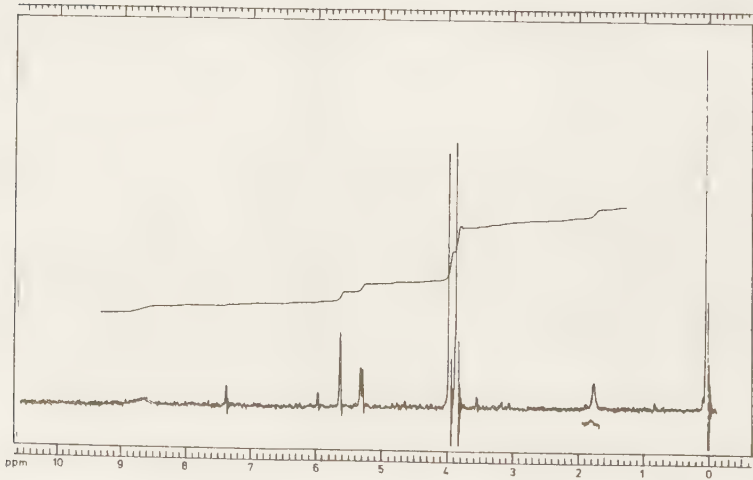
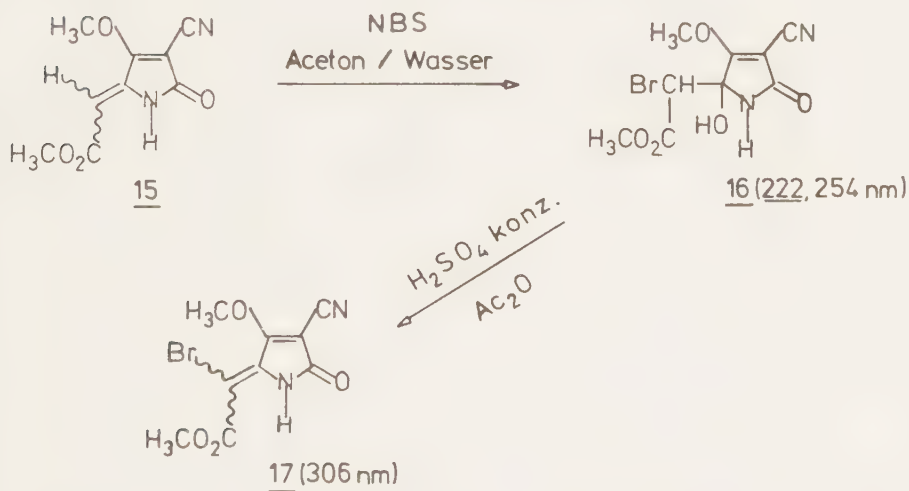


Abb. 3 : NMR-Spektrum von 2 in d_6 -DMSO

3.2. Seitenkettenbromierung

Seitenkettenbromierung ist grundsätzlich bei γ -Alkylidentetramsäuren mit elementarem Brom möglich. Wegen möglicher Ester- und Etherspaltung durch den entstehenden Bromwasserstoff ist der Weg über das Bromhydrin günstiger. ¹³⁾ 15 reagierte mit NBS in einem Aceton/Wasser-Gemisch zu dem Bromhydrin 16, das in Form farbloser Kristalle aus Methylenchlorid isoliert werden konnte.



Die O,N-acetalische Hydroxylgruppe liegt im NMR-Spektrum (Abb. 4) bei $\delta = 8,70$ ppm, das Signal des Alkylprotons erscheint bei $\delta = 4,55$ ppm. Die Wasserabspaltung aus dem Bromhydrin gelang mit Acetanhydrid und einigen Tropfen konzentrierter Schwefelsäure zu 17.

Da im NMR-Spektrum von 17 (Abb. 5) eine Verdopplung der Signale auftritt, ist anzunehmen, daß ein E/Z-Isomerengemisch des Bromids 17 entstanden ist.



Abb. 4 : NMR-Spektrum von 16 in d_6 -DMSO

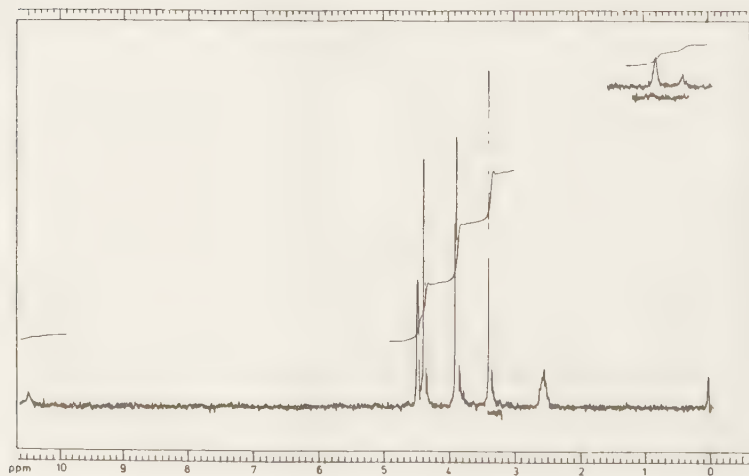
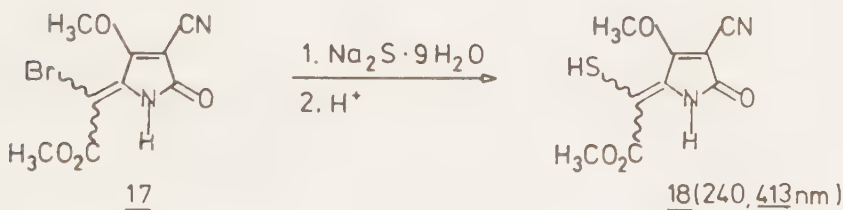


Abb. 5 : NMR-Spektrum von 17 in d_6 -DMSO

3.3. Sulfidaustausch und Oxidation zum 1,2-Dithiol

Ch. Kreiner ⁷⁾ und E. Immerz-Winkler ¹¹⁾ hatten den Austausch des Broms und der enolischen Methoxygruppe bei dem Tetraamssäurederivat I gegen Sulfid durch die Umsetzung mit Natriumhydrogensulfid bzw. Natriumsulfid erreicht. Sie konnten das Salz in Wasser durch Luftoxidation zum 1,2-Dithiopyrrol oxidieren. Dabei kristallisierte das Thiolutin-analoge aus der alkalischen Lösung aus.

Um die Reaktivität des Bromids und des Enolethers 17 zu prüfen, wurde zunächst mit einem Äquivalent $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ bei Raumtemperatur in Methanol umgesetzt.



Nach dem Ansäuern wurde eine Verbindung 18 isoliert, die weiterhin die beiden Methoxygruppensignale für den Ester und den Enolether im NMR-Spektrum aufweist. Hinzugekommen ist ein austauschbares Signal bei $\delta = 3,72 \text{ ppm}$ für ein Thioenol. Die Verdopplung der Signale bedeutet, daß ein E/Z-Isomerengemisch vorliegt.

Im IR-Spektrum von 18 (Abb. 6) erscheint die Thioenolgruppe bei 2540 cm^{-1} , neben der unveränderten Nitrilbande bei 2230 cm^{-1} .

Offensichtlich ist das Brom substituiert worden. Bemerkenswert ist die

Stabilität des Thioenolats; unter den angegebenen Reaktionsbedingungen trat weder Luftoxidation noch Weiterreaktion von 17 zu einem Thioether ein, wie das in anderem Falle beschrieben ist.

Anders als bei dieser Reaktion hat E. Immerz-Winkler bei der Umsetzung von 1 mit einem Äquivalent $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ einen Austausch des Enolethers erhalten. Demnach ist bei 17 die Reaktivität des Bromids durch die benachbarte Estergruppe erhöht, während der Enolether durch die α -Nitrilgruppe offenbar weniger stark aktiviert wird als durch eine benachbarte Estergruppe.

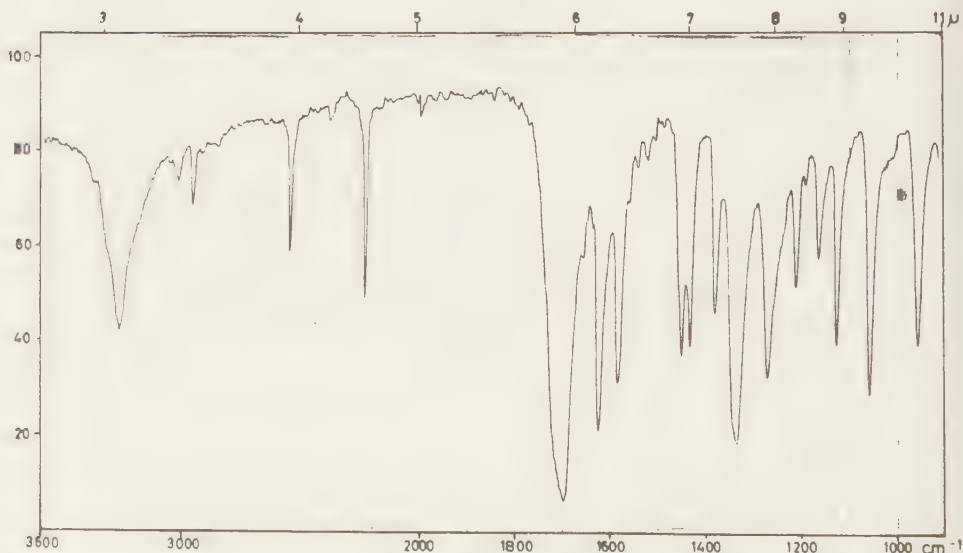
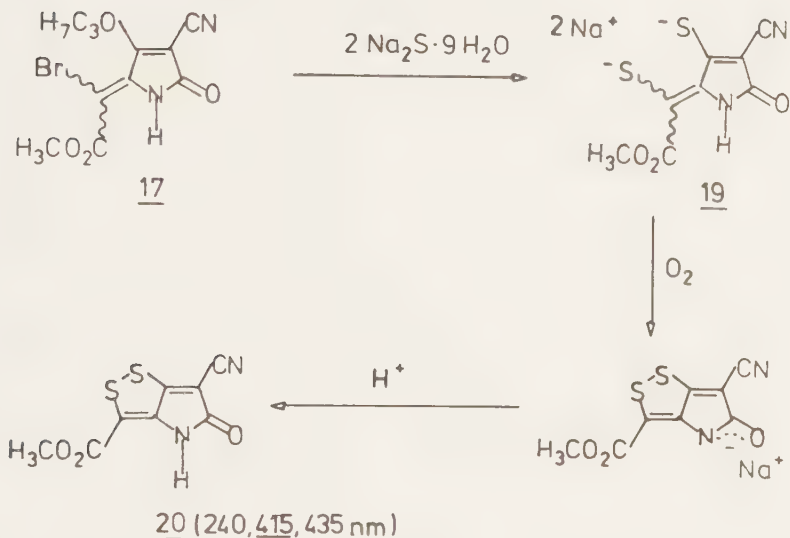


Abb. 6 : IR-Spektrum von 18 in KBr

Durch einstündiges Erhitzen von 17 in Methanol mit zwei Äquivalenten $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9 \text{H}_2\text{O}$ trat Disubstitution ein. Die Lösung des Dinatriumsalzes 19, das nicht isoliert wurde, wurde konzentriert und in Wasser drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Durch die Luftoxidation entsteht das Dithiolyrrol 20, das in diesem Fall als Salz in Lösung bleibt. Beim Ansäuern fällt 20 aus.



Im NMR-Spektrum von 20 treten die Methoxyprotonen als Singulett bei $\delta = 3,95 \text{ ppm}$ in Resonanz, während das austauschbare Signal für das Lactamproton bei $\delta = 11,70 \text{ ppm}$ liegt. Das IR-Spektrum (Abb. 7) zeigt eine breite NH-Absorption bei 3140 cm^{-1} , das Nitril absorbiert bei 2230 cm^{-1} , und im Carbonyl- und Doppelbindungsbereich liegen Banden bei 1730 cm^{-1} und 1690 cm^{-1} .

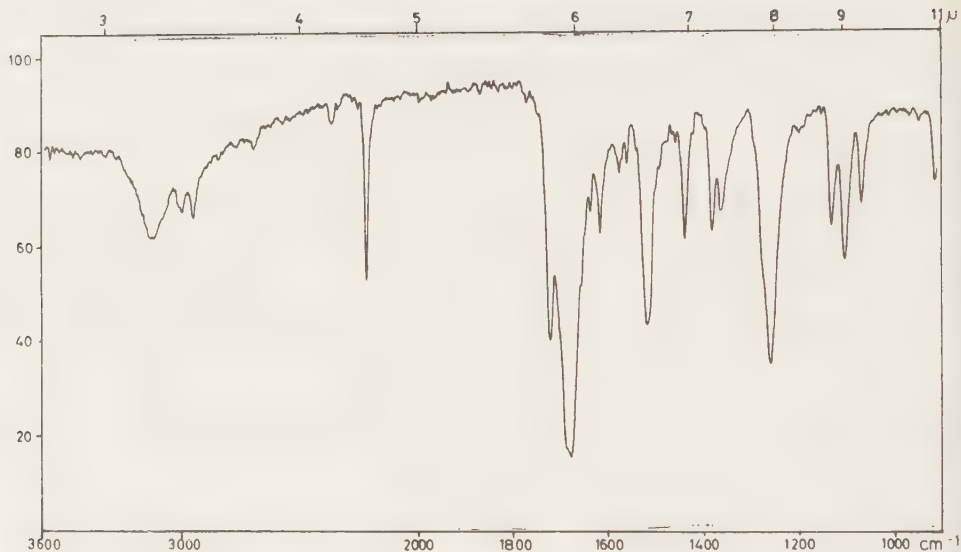
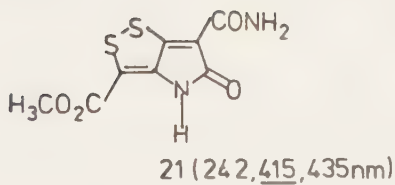


Abb. 7 : IR-Spektrum von 20 in KBr

3.4. Verseifung der Nitrilgruppe

Desweiteren mußte die Nitrilgruppe von 20 durch die Acetamino-Funktion ersetzt werden. Dazu wurde zunächst verseift.

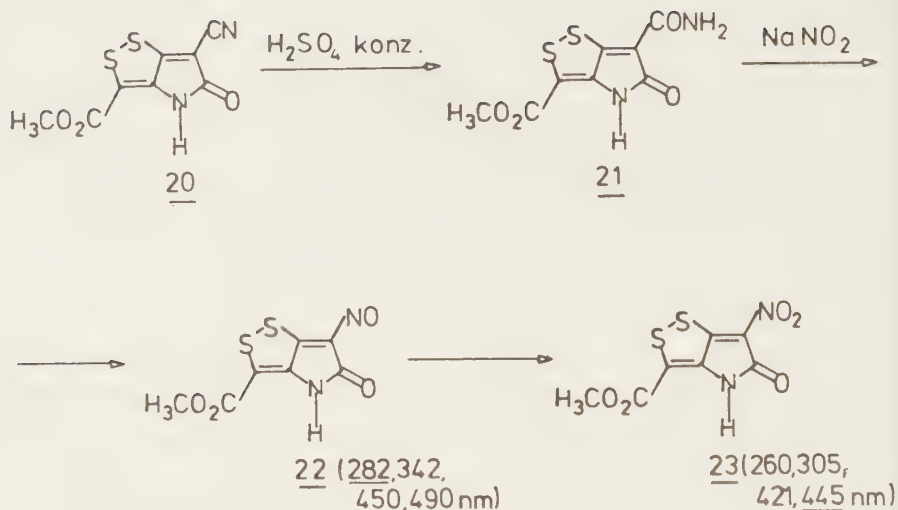
Beim Erhitzen von 20 mit konzentrierter Schwefelsäure wurde das Amid 21 isoliert. Im NMR-Spektrum treten neben dem Singulett für die Methylesterprotonen bei $\delta = 3,90$ ppm Signale für austauschbare Protonen bei $\delta = 11,40$ ppm, $\delta = 7,72$ ppm und $\delta = 7,10$ ppm auf. Im IR-Spektrum ist keine Nitrilbande mehr zu beobachten, dafür absorbieren die NH-Valenzbindungen der Amidgruppe bei 3400 cm^{-1}



Es ist bekannt, daß primäre Amide sich mit salpetriger Säure zu Säuren ³⁴⁾ hydrolysieren lassen. Da andererseits aus den Erfahrungen bei der Synthese von 3-Phenylholomycin bekannt ist, daß die 6-Carbonsäure mit Natriumnitrit in Eisessig zur Nitrosoverbindung decarboxyliert, war auch im Fall des Amids 21 zu erwarten, daß die Nitrosierung in einem Reaktionsschritt über die Säure zu einer Nitrosoverbindung führen würde. Es wurde versucht diese Reaktionsfolge mit der Verseifung des Nitrils zu verbinden, indem das Nitril 20 erst mit konzentrierter Schwefelsäure und dann mit Natriumnitritlösung umgesetzt wurde. ³⁵⁾

Nur bei langsamer Zugabe der Nitritlösung gelang es, die Nitrosoverbindung 22 tatsächlich zu isolieren. 22 kristallisiert in rotbraunen Plättchen, die einen schwachen Grünschimmer haben. Die Signale im NMR-Spektrum haben sich gegenüber denen von 20 in der Lage nicht wesentlich verändert. Im IR-Spektrum ist keine Nitrilbande mehr zu sehen.

Ein Vergleich des UV-Spektrums mit dem des Phenylanalogen von E Immerz-Winkler ergibt mit 282, 342, 450 und 490 nm für die Maxima eine leichte bathochrome Verschiebung.



Eine andere Verbindung wird isoliert, wenn die verseifende Nitrosierung unter rascher Zugabe der Nitritlösung erfolgt. Die neue Substanz 23 hat im Vergleich zur Nitrosoverbindung 22 ein um sechzehn Masseneinheiten höheres Molekulargewicht. Die NMR-Spektren beider Verbindungen sind identisch. Es mußte Oxidation entweder am Schwefel oder an der Nitroso-Gruppe stattgefunden haben. Zwei Banden im IR-Spektrum von 23 (Abb. 8) bei 1505 cm^{-1} und 1355 cm^{-1} erhärten die Vermutung, daß die Nitroverbindung 23 entstanden war. In der Literatur³⁶⁾ wird eine ähnliche Oxidation beschrieben, die durch eine Disproportionierung der salpetrigen Säure in Salpetersäure und Stickoxyd erklärt wird.

Eine Oxidation am Schwefel ist nicht nachweisbar. E. Immerz-Winkler konnte bei Oxidationen am Schwefel keine Änderungen der UV-Maxima feststellen, während zwischen den Maxima der Verbindungen 22 und 23 ein Unterschied von 45 nm vorhanden ist.

Es konnte demnach erwartet werden, daß die Nitroverbindung 23 auch durch Oxidation von 22 mit 6N-Salpetersäure zu erhalten ist. Dies erwies sich als richtig.

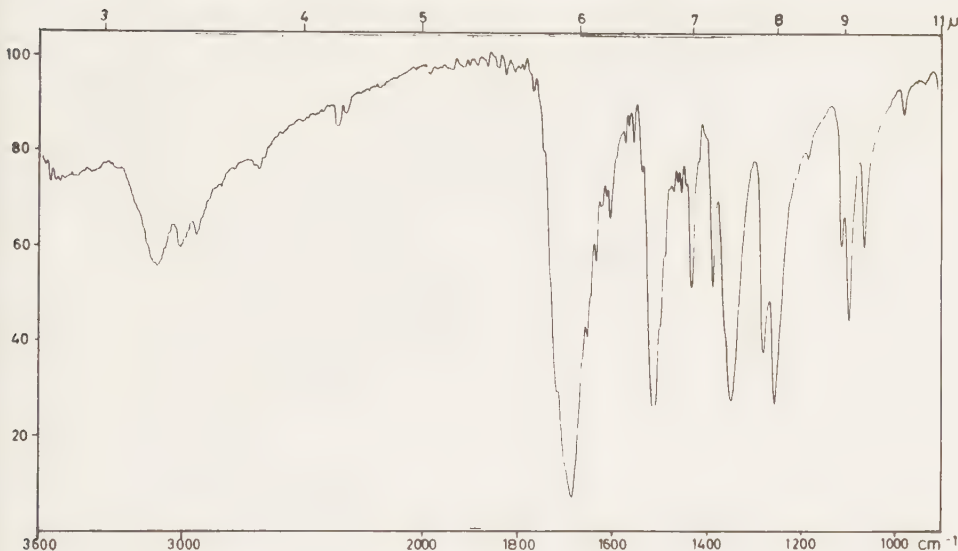
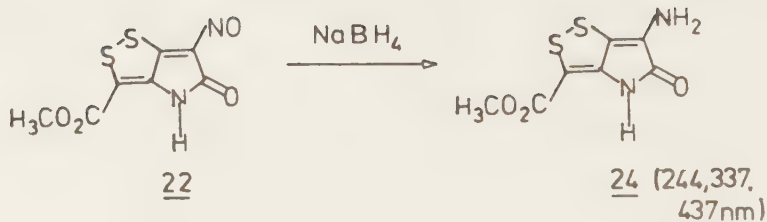


Abb. 8 : IR-Spektrum von 23 in KBr

3.5. Reduktion der Nitrosoverbindung

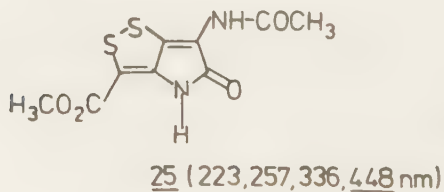
Die Reduktion der Nitrosoverbindung 22 erfolgte mit einem Überschuß an Natriumborhydrid in Methanol. Das Amin 24 wurde aus alkalischer Lösung mit Ethylacetat extrahiert und fiel in Form oranger Kristalle an.



Starke NH-Valenzschwingungsabsorptionen im IR-Spektrum bei 3320 cm^{-1} und 3220 cm^{-1} sowie die im NMR-Spektrum von 24 bei $\delta = 5,70\text{ ppm}$ breit in Resonanz tretenden austauschbaren Protonen signalisieren die Aminogruppe. Mit Ehrlichs-Reagenz erhält man die für aromatische Amine charakteristische Reaktion.

3.6. Acylierung zum 3-Methoxycarbonyl-Holomycin

Das Amin 24 ließ sich durch Erhitzen in Acetanhydrid glatt zu dem literaturbekannten ²⁷⁾ 3-Methoxycarbonyl-Holomycin acetylieren.



Im NMR-Spektrum von 25 (Abb. 9) treten die Protonen der Acetylgruppe bei $\delta = 2,10$ ppm, die des Methylesters bei $\delta = 3,85$ ppm und die austauschbaren Protonen der NH-Funktionen bei $\delta = 10,80$ ppm bzw. $\delta = 9,90$ ppm in Resonanz. Die UV-Maxima liegen bei 223, 257, 336, 448 nm.

Somit ist ein neuer Syntheseweg für eine Vorstufe des Holomycins gefunden. Die beschriebene Verseifung und Decarboxylierung zum Antibiotikum selbst ²⁷⁾ wurde nicht nachgearbeitet.

Der Syntheseweg ist im Reaktionsschema 1 zusammengefaßt.

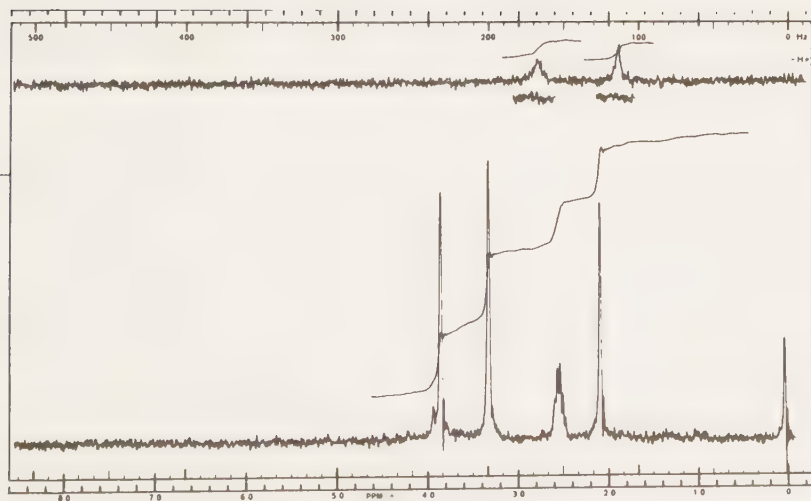
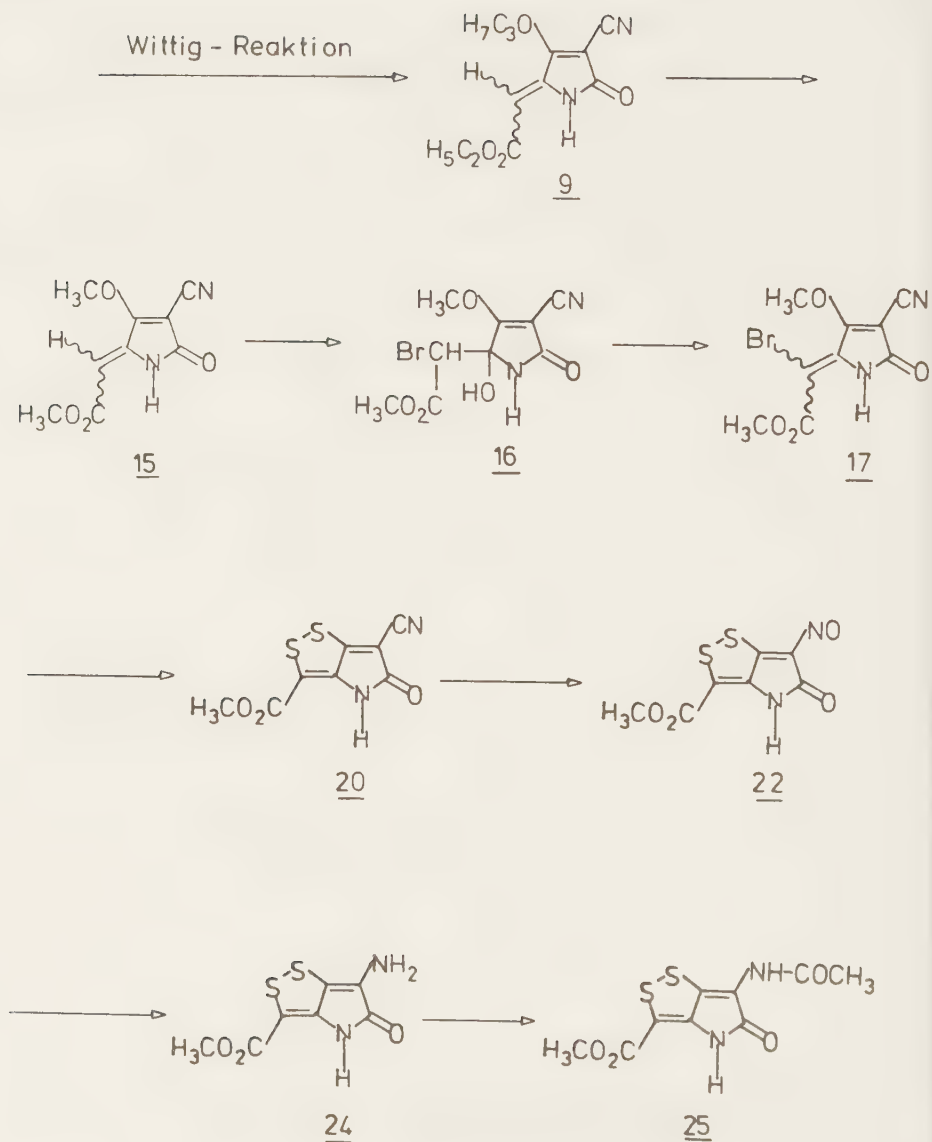


Abb. 9 : NMR-Spektrum von 25 in d_6 -DMSO



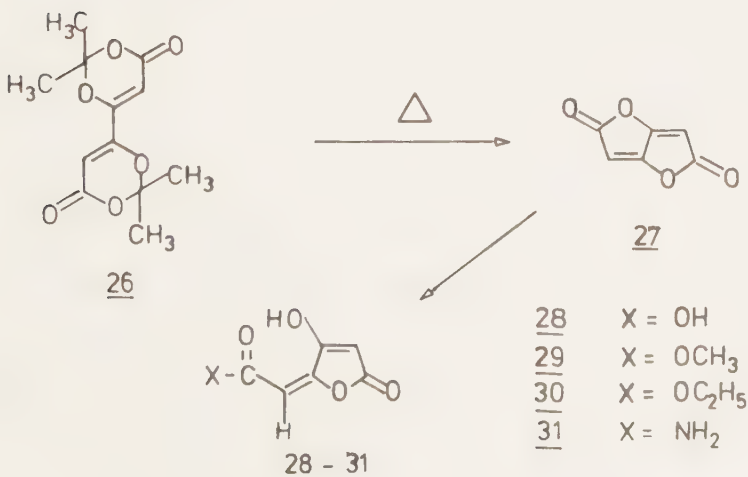
Reaktionsschema 1

II. SEITENKETTENBROMIERTE ALKYLIDENTETRONSÄUREN

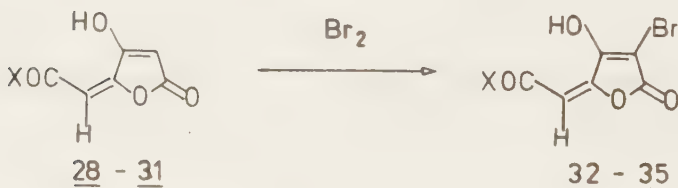
Nachdem gezeigt wurde, daß sich γ -Methoxycarbonylmethylen-tetronsäuren für die Herstellung Thiolutinanaloger eignen, war es interessant, mit den analogen Tetronsäurederivaten den Versuch zu unternehmen, zu den bisher nicht bekannten Sauerstoffanalogen des Thiolutins zu gelangen. Hierzu mußte zunächst das Problem der Seitenkettenbromierung gelöst werden und anschließend die Einführung geeigneter α -Substituenten erfolgen.

1. Herstellung ringbromierter Tetronsäuren und deren Reaktionen

Ausgangsverbindungen für die in den Kapiteln II.-IV. beschriebenen Umsetzungen sollten die Tetronsäuren 28 - 31 sein, die von H. Jungkenn auf dem skizzierten Weg hergestellt worden sind. ⁴⁾



Bei der Umsetzung der Tetronsäuren 28 - 31 wurden, auch mit einem Überschuß an elementarem Brom - abweichend von entsprechenden Tetramsäuren -, nur die Monobromide 32 - 36 erhalten.

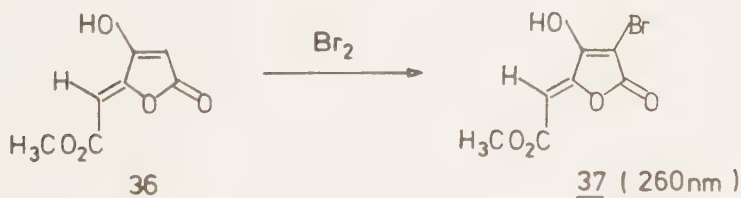


Verbindung	aus	Konfig.	X	λ max
<u>32</u>	<u>28</u>	E	OH	285 nm
<u>33</u>	<u>29</u>	E	OCH ₃	270 nm
<u>34</u>	<u>30</u>	E	OC ₂ H ₅	272 nm
<u>35</u>	<u>31</u>	E	NH ₂	269 nm

Die Massenspektren dieser Bromide weisen je zwei Molekülpeaks gleicher Intensität im Abstand von zwei Masseneinheiten auf.

Ein Vergleich der NMR-Spektren der Ausgangsverbindungen mit denen der neuen Verbindungen ergab: Die in den Spektren der Ausgangsverbindungen bei tieferem Feld ($\delta \approx 6$ ppm) liegenden Signale für die Vinylprotonen bleiben erhalten; die bei höherem Feld erscheinenden Signale sind bei den neuen Verbindungen nicht mehr vorhanden.

In den IR-Spektren der unsubstituierten Tetronsäuren 28 - 31 ist neben der Lactonabsorption einheitlich eine Bande für eine CH-Schwingung zwischen 3160 cm^{-1} und 3100 cm^{-1} zu beobachten. In denen der bromierten Verbindungen fehlt diese Bande. Im Zusammenhang mit der leichten Entbromierbarkeit - bei der Umsetzung von 33 mit Triphenylphosphin in Benzol ³⁷⁾ entsteht die Tetronsäure 29 - weist dies auf Ringsubstitution hin. Aufschlußreiche OH-Banden im Bereich $2600\text{-}2400\text{ cm}^{-1}$, die durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen entstehen, zeigen das Vorliegen der E-Isomeren an. ³⁸⁾ Der Beweis dafür läßt sich durch Herstellung des Z-Isomeren 37 durch Bromierung von 36 ¹⁾ erbringen.



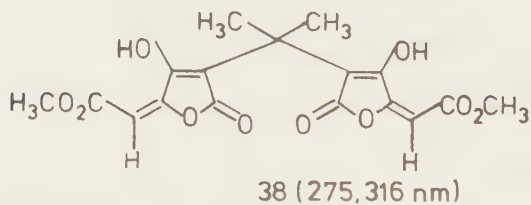
Man beobachtet folgende Unterschiede in den Spektren:

Im IR-Spektrum von 37 fehlen die für intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen charakteristischen Banden. Das Signal für das Seitenkettenvinylproton im NMR-Spektrum von 37 ist gegenüber dem von 33 um 0,3 ppm diamagnetisch verschoben. Das Maximum im UV-Spektrum liegt mit 260 nm um 10 nm niedriger. ⁴⁾

Somit erfolgte die Bromierung von 29 wie von 36 als Ringsubstitution und unter Konfigurationserhalt.

Läßt man jedoch das Z-Isomere 37 fünf Tage in Methylenchlorid mit einigen Tropfen Brom stehen, so bildet sich vollständig das E-Isomere 33. Offensichtlich stabilisieren die intramolekularen Wasserstoffbrücken die E-konfigurierte Verbindung 33.

Setzt man 33 mit Natriumjodid in Aceton um, erfolgt Reduktion ³⁹⁾ mit anschließender Kondensation und Michael-Addition zur Isopropyliden-bis-tetronsäure 38 unter Jodfreisetzung.



2. Ringschluß zum einfach-bromierten Bislacton

Von den erhaltenen bromierten Tetronsäuren ist 32 von besonderem Interesse. Durch Erhitzen in Chloroform mit überschüssigem Thionylchlorid ⁴⁾ konnte nach Entfernung des Lösungsmittels das Bislacton 39 isoliert werden, das bei Sublimation am Wasserstrahlvakuum in feinen, farblosen Nadeln kristallisiert. Durch Luftfeuchtigkeit tritt langsam Hydrolyse ein.

Das IR-Spektrum von 39 (Abb.10) weist scharfe Banden bei 3120 cm^{-1} für das Vinylproton auf, zwei Lactonbanden bei 1840 und 1820 cm^{-1} und Doppelbindungsbanden bei 1650 und 1640 cm^{-1} .

Im NMR-Spektrum hat sich die Lage des Signals für das Proton gegenüber der des unsubstituierten Bislactons 27 ⁴⁾ nur unwesentlich verändert.

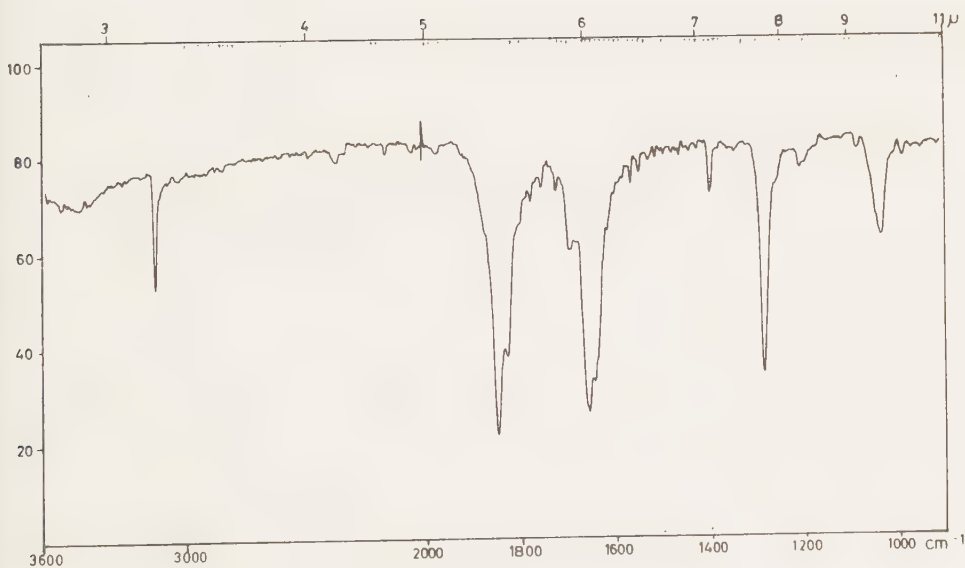
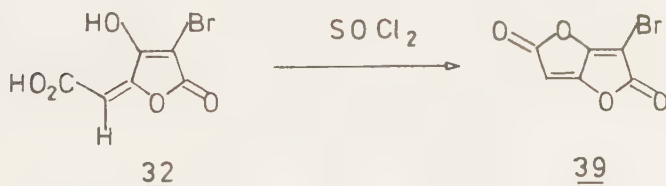
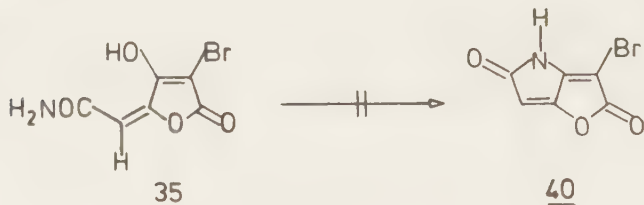


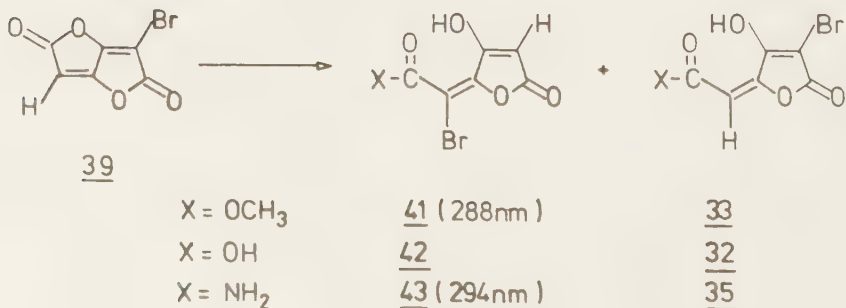
Abb.10 : IR-Spektrum von 39 in KBr

Ein entsprechender Ringschluß durch Dehydratisierung des Amids 35, der zu dem Lactam-Lacton 40 führen könnte, gelang mit den üblichen Reagentien (Acetanhydrid/Schwefelsäure, Thionylchlorid) oder durch azeotrope Wasserabspaltung bisher nicht.



3. Reaktion mit Nucleophilen

Da es sich bei 39 um ein unsymmetrisch substituiertes Bislacton handelt, können bei der Reaktion mit Nucleophilen Strukturisomere gebildet werden. Erfolgt der Angriff am α -bromierten Lactonring, so müßten seitenkettenbromierte Tetronsäuren entstehen, die direkt nicht erhältlich sind.



a) Reaktion mit Methylat

Durch Aufspaltung von 39 mit Methanol bei Raumtemperatur entstand, wie das NMR-Spektrum zeigt, ein Gemisch aus 40% 33 und 60% 41.

Verwandte man hingegen eine Lösung von Natriummethylat in Methanol bei -60° , so stieg der Anteil von 41 auf 80%, so daß 41 leicht rein erhalten werden kann.

Im IR-Spektrum (Abb.11) erkennt man eine CH-Absorption bei 3130 cm^{-1} , Banden im Bereich um 2600 cm^{-1} , die auf intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen hinweisen und die Lactonbande bei 1780 cm^{-1} . Im NMR-Spektrum von 33 erscheint das Vinylproton der Seitenkette bei $\delta = 6,15\text{ ppm}$, während das Ringproton der Verbindung 41 bei $\delta = 5,62\text{ ppm}$ in Resonanz tritt.

b) Reaktion mit Lauge

Die Aufspaltung von 39 mit 10 %iger Kalilauge bei -5° ergab ein Gemisch von 32 und 42 im Verhältnis 1:2, wie aus dem NMR-Spektrum entnommen werden konnte. 42 wurde wegen Trennungsschwierigkeiten nicht isoliert.

c) Reaktion mit Ammoniak

Mit Ammoniak bei -5° bildete sich aus 39 neben 35 überwiegend das Amid 43. Durch Schwierigkeiten bei der Trennung des Gemisches belief sich die Ausbeute jedoch nur auf 20 %.

Demnach sind durch regioselektive Aufspaltung des ringbromierten Bis-lactons 39 exocyclisch bromierte γ -Alkylidentetronsäuren zugänglich, die weder durch direkte Bromierung in Eisessig ⁷⁾ noch über die Bromhydrine ¹³⁾ herstellbar sind.

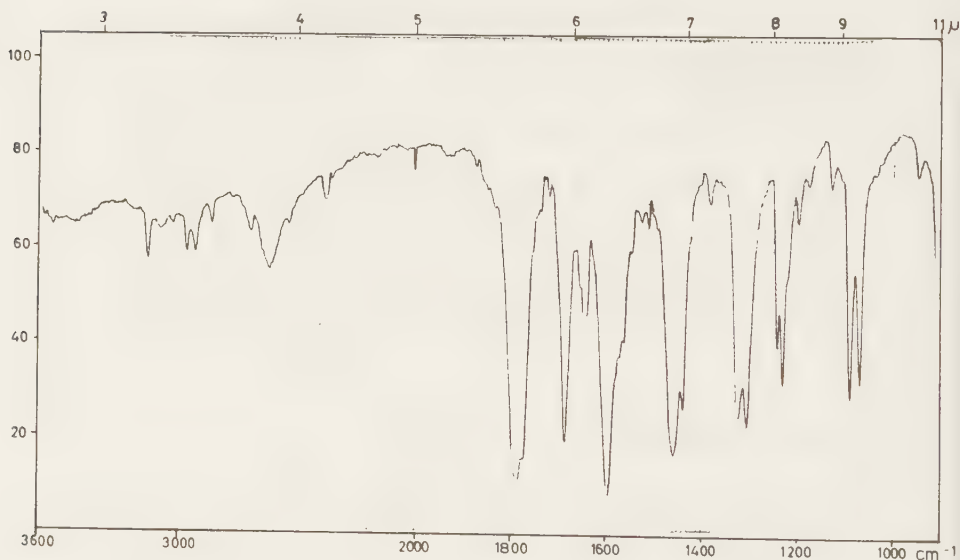


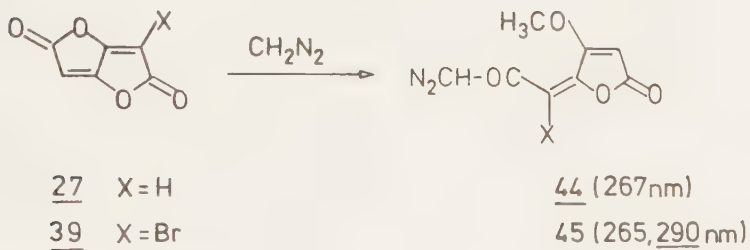
Abb.11 : IR-Spektrum von 41 in KBr

d) Reaktion mit Diazomethan

Da die Bislactone 27 und 39 auch als vinyloge Anhydride betrachtet werden können, war es interessant zu untersuchen, ob eine Reaktion mit Diazomethan ⁴⁰⁾ zu beobachten ist.

Beim Eintragen von etherischer Diazomethan-Lösung in Lösungen der Bis-lactone 27 und 39 fand starke Gasentwicklung statt

Durch Kristallisation aus Tetrahydrofuran/Ether wurde jeweils ein Hauptprodukt isoliert. Dabei handelt es sich nach Analyse und IR-Spektrum um die Diazoketone 44 bzw. 45.



Im IR-Spektrum von 44 (Abb.12) liegen zwei scharfe Banden für CH-Schwingungen bei 3140 und 3100 cm^{-1} . Die N=N-Valenzbindung absorbiert in dem für Diazoketone charakteristischen Bereich bei 2105 cm^{-1} . 41)

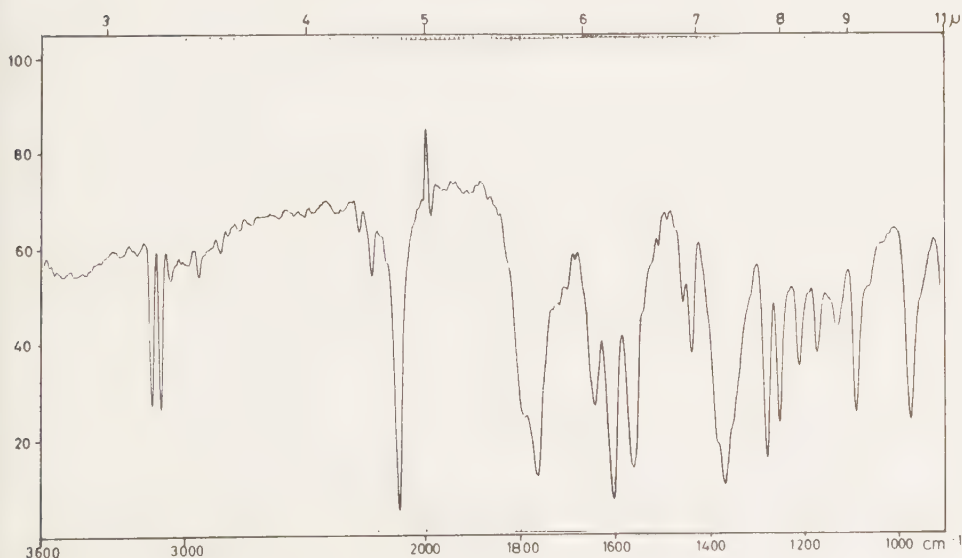
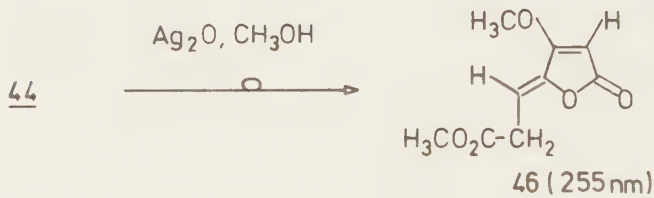


Abb.12 : IR-Spektrum von 44 in KBr

Das NMR-Spektrum von 44 zeigt zwei aufgespaltene Vinylprotonen mit der Kopplungskonstanten von $J = 2 \text{ Hz}$, was das Vorliegen der E-Konfiguration anzeigt. Das Proton der Diazoketogruppe ist im üblichen Bereich ($\delta = 5,18 - 5,92 \text{ ppm}$) zu finden. Ein zusätzliches Signal für eine Methoxygruppe zeigt, daß außer der Spaltung des Lactonrings die vinyloge Säuregruppe methyliert wurde.

Wie zu erwarten, läßt sich 44 durch Wolff-Umlagerung mit kolloidalem Silberoxyd ⁴²⁾ in Methanol zu einem um eine Methylengruppe verlängerten Ester 46 umlagern.



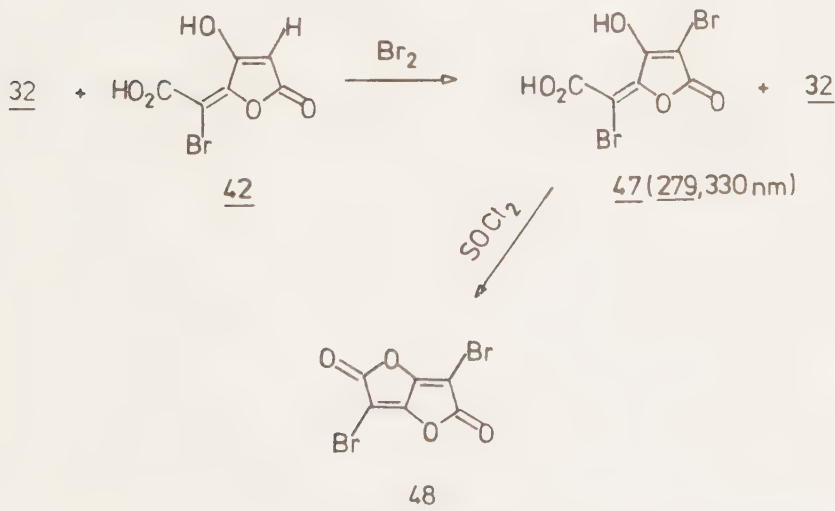
Da im NMR-Spektrum von 46 keine long-range-Kopplung der Vinylprotonen - wie bei 44 - zu sehen ist, wird angenommen, daß das Z-Isomere vorliegt. Das Seitenkettenvinylproton tritt bei $\delta = 5,65 \text{ ppm}$ als Triplett, das Ringvinylproton bei $\delta = 5,25 \text{ ppm}$ als Singulett in Resonanz. Das Signal für die Methylengruppe liegt bei $\delta = 3,40 \text{ ppm}$ als Dublett vor.

4. Ringschluß zum zweifach-bromierten Bislacton

Eine Weiterbromierung von 39 zum symmetrischen Bislacton 48 ist nicht möglich. Dessen Herstellung, eines Analogen des 'Pulvinsäurelactons' ⁴³⁾, sollte aber durch Cyclisierung von 47 mit Thionylchlorid gelingen.

Um die Dibromid-Säure 47 zu gewinnen, wurde das bei der Aufspaltung von 39 mit Kalilauge erhaltene Gemisch aus 32 und 42 mit Brom zum Gemisch aus 32 und 47 umgesetzt.

Im Gegensatz zu den Ausgangsverbindungen gelingt durch unterschiedliches Kristallisationsverhalten die Trennung der Komponenten. Die dibromierte Säure 47 läßt sich zum symmetrischen Bislacton 48 cyclisieren.



Im IR-Spektrum erscheinen starke Lacton- und Doppelbindungsabsorptionen bei 1840 und 1660 cm^{-1} .

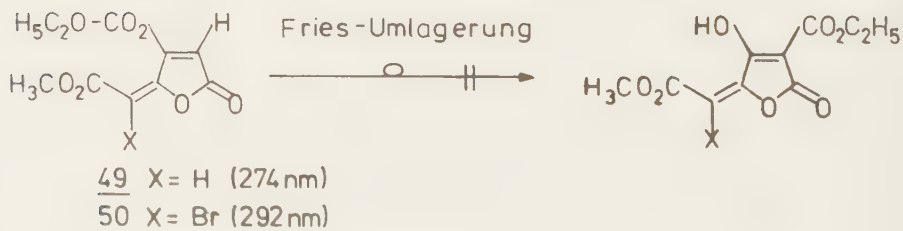
III. ALKYLIDENTETRONSÄUREN MIT AKTIVIERENDEN α -SUBSTITUENTEN

Eine Reaktion am β -Kohlenstoff unter Austausch der enolischen Hydroxylgruppe bzw. einer Methoxygruppe gegen Nucleophile wird erst möglich, wenn aktivierende Gruppen in α -Position eingeführt werden.

1. Versuche zur Einführung einer Estergruppe

Bei Tetramsäuren ist die Einführung einer Estergruppe über die mit Chlorameisensäureester O-acylierten Verbindungen durch Fries-Umlagerung möglich.

Dementsprechend wurden die analog zu 58 hergestellten Tetronsäureenol-ester 49 und 50 in wasserfreiem Ethylacetat mit geglühtem Kaliumcarbonat unter Stickstoffbegasung umgesetzt. Eine Reaktion im Sinne einer Fries-Umlagerung blieb jedoch aus.



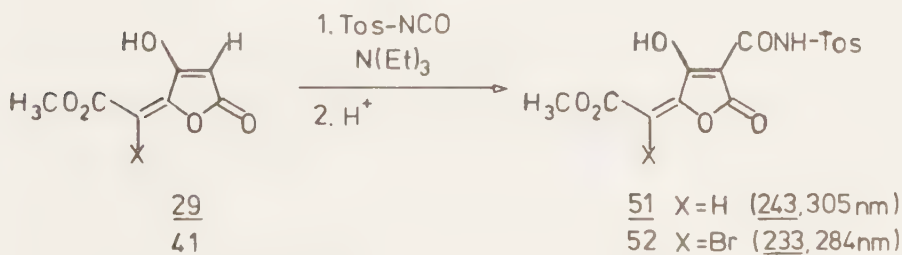
Auch eine direkte Acylierung mit Chlorameisensäurediester und Zinn(IV)-chlorid verlief erfolglos. Allerdings ist eine C-Acylierung mit Friedel-Crafts-Katalysatoren nur für Acetylierungen und Benzoylierungen von

Tetronsäuren beschrieben.⁵¹⁾

Auch die Acylierungen mit Trichloracetylchlorid⁴⁴⁾ und Trichloracetonitril⁴⁵⁾ gelangen nicht. Wäre dies möglich, könnten durch Haloform-Reaktion⁴⁶⁾ mit methanolischer Natriummethylat-Lösung die Ester-Verbindungen hergestellt werden.

2. α -Cyano-alkylidentetronsäuren

Wie die Tetramsäure 10 in I. 2.2. reagierten auch die Tetronsäuren 29 und 41 als β -Dicarbonylverbindungen unter Triethylaminkatalyse mit Tosylisocyanat. Es entstanden die α -Tosylcarbamoyl-alkylidentetronsäuren 51 und 52.



Aus dem NMR-Spektrum von 51 (Abb.13) geht hervor, daß das Ringvinylproton substituiert wurde. Die Protonensignale bei $\delta = 11,50$ ppm und $\delta = 9,30$ ppm für die NH- und OH-Gruppe verschwinden bei D_2O -Zugabe.

Die Protonen des Aromaten sind in zwei Dubletts aufgespalten.

In den IR-Spektren von 51 und 52 liegen die Estercarbonylbanden weiterhin unter 1700 cm^{-1} , damit kann das Vorliegen der E-Konfiguration bei 51 und der Z-Konfiguration bei 52 angenommen werden.

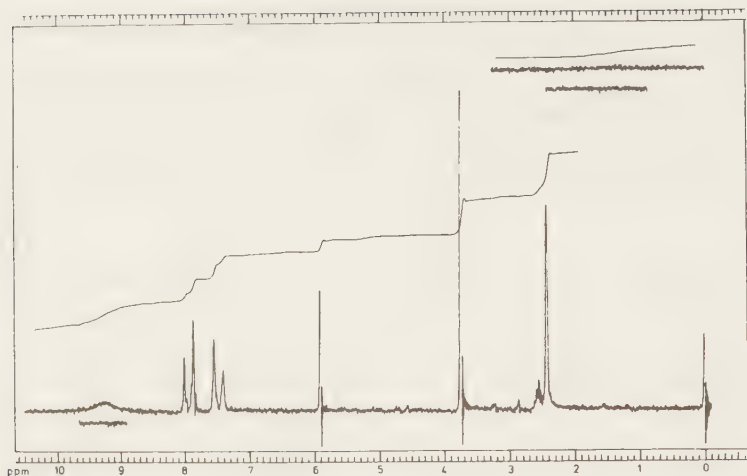


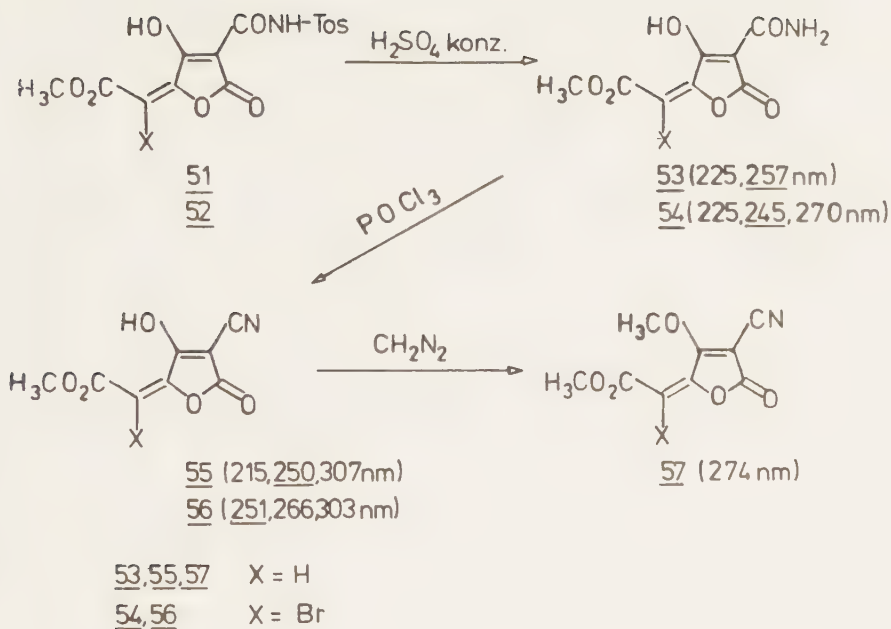
Abb.13 : NMR-Spektrum von 51 in d_6 -DMSO

Durch Einwirkung von konzentrierter Schwefelsäure auf 51 und 52 wurden analog der Reaktion der Tetramsäure 13 die Amide 53 und 54 gebildet. In den IR-Spektren (Abb.14) sind starke NH-Absorptionen um 3400 cm^{-1} zu sehen..

Aus einer Reihe von Reagentien, die für die Herstellung von Nitrilen aus Amid en geeignet sind, wurde Phosphoroxychlorid ⁴⁷⁾ ausgewählt, um das Amid 53 zu dem Nitril 55 zu dehydratisieren.

55 wird durch die Nitrilbande im IR-Spektrum charakterisiert. Weiterhin zeigen die Banden für Wasserstoffbrückenbindungen bei 2500 cm^{-1} , daß bei dieser Reaktion die E-Konfiguration erhalten geblieben ist.

54 reagiert ebenso zum entsprechend konfigurierten Nitril 56, das aus nomenklatorischen Gründen allerdings als Z-Isomeres bezeichnet werden muß.



Wie erwartet, läßt sich das Nitril 55 mit Diazomethan zum Ether-Nitril 57 methylieren.

Während das Signal für den Enolether der α -unsubstituierten Tetronsäure 1 im NMR-Spektrum bei $\delta \approx 4$ ppm liegt, tritt das der Verbindung 57 paramagnetisch verschoben bei $\delta = 4,55$ ppm auf (Abb.15).

Der induktive Effekt der Nitrilgruppe aktiviert den Enolether für eine nucleophile Substitution.

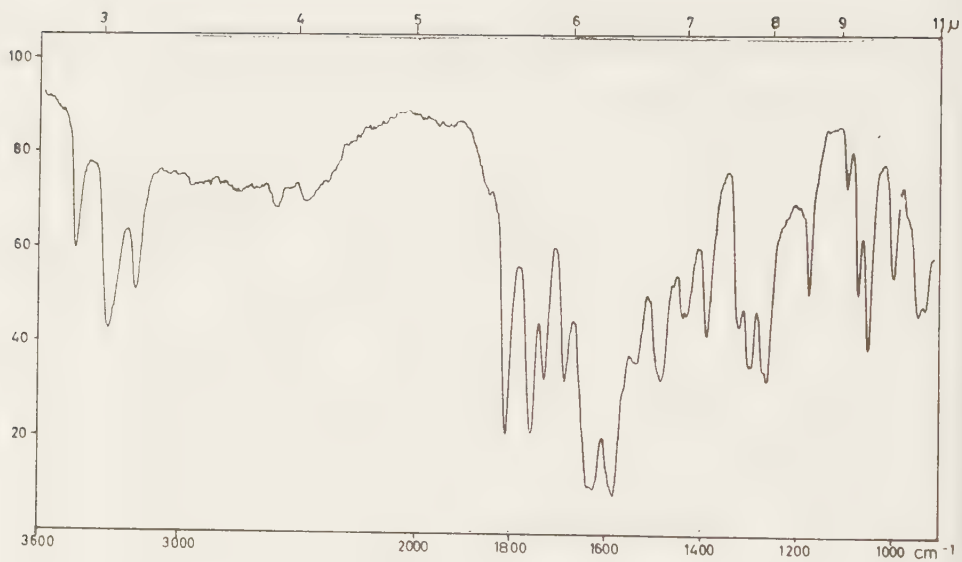


Abb.14 : IR-Spektrum von 54 in KBr

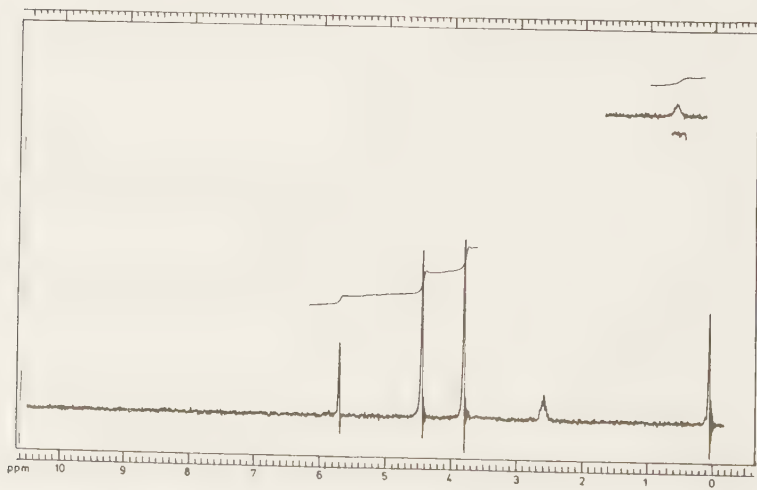
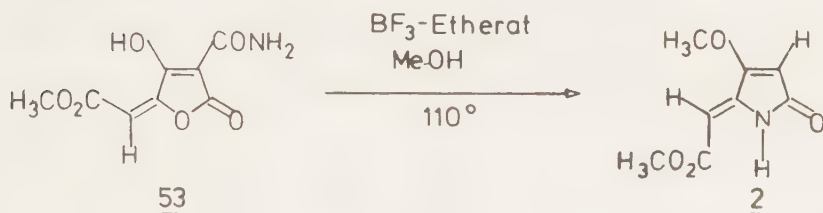


Abb.15 : NMR-Spektrum von 57 in CDCl_3

Nach der Literatur ⁴⁸⁾ besteht die Möglichkeit, durch Methanolyse von Amiden in Gegenwart von Bortrifluorid bei 110° im Autoklaven zu Estern zu gelangen.

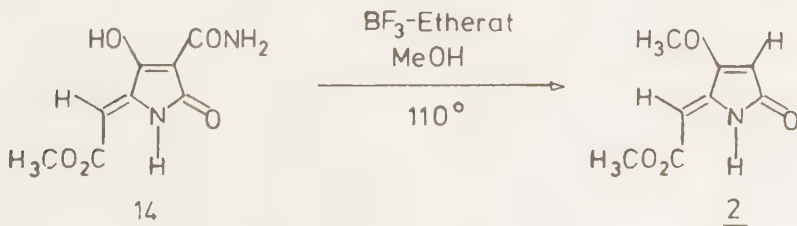
Wurde das Amid 53 diesen Reaktionsbedingungen unterworfen, so konnte die Bildung eines Esters jedoch nicht beobachtet werden.

Vielmehr wurde als Hauptprodukt das Tetramsäurederivat 2, das wie oben beschrieben schon auf anderem Weg hergestellt wurde, gebildet.



Die Reaktionsfolge muß man sich so vorstellen, daß nach Ringöffnung und Recyclisierung zur Tetramsäure mit Estergruppe in α -Position Verseifung und Decarboxylierung mit anschließender Veretherung zu 2 eintritt. Jeder dieser Schritte ist eine bekannte Reaktion.

Da bei der Methanolyse von Amid 14 mit Bortrifluorid-Etherat ein oben angenommenes Zwischenprodukt entstünde, war zu erwarten, daß auch in diesem Fall Verseifung, Decarboxylierung und Veretherung zu 2 erfolgen würde. Wie der Versuch zeigte, ist dies auch der Fall.

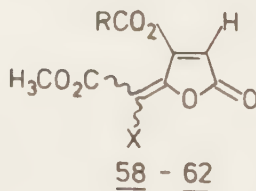


3. α -Acyl-alkylidentetronsäuren

Als weitere aktivierende Substituenten wurden Acylgruppen ins Auge gefaßt.

3.1. Acylierungsversuch durch Fries-Umlagerung

Die O-Acylderivate 58 - 61 sind, wie erwartet, durch Erhitzen der entsprechenden Tetronsäure 29 oder 41 in Tetrahydrofuran mit Acetyl- bzw. Benzoylchlorid und Triethylamin leicht herzustellen.



Verbindung	aus	R	X	λ max	Konfig.
<u>58</u>	<u>29</u>	CH ₃	H	276 nm	E
<u>59</u>	<u>41</u>	CH ₃	Br	291 nm	Z
<u>60</u>	<u>29</u>	Ph	H	273 nm	E
<u>61</u>	<u>41</u>	Ph	Br	294 nm	Z
<u>62</u>	<u>60</u>	Ph	H	247 nm	Z

Die nichtbromierten Enolester 58 und 60 liegen weiterhin in der E-Konfiguration vor. Die trans-ständigen Vinylprotonen erscheinen im ¹H-NMR-Spektrum als Dubletts mit einer Kopplungskonstanten von $J = 2 \text{ Hz}$. Durch Spaltung der bromierten Enolester 59 und 61 mit verdünnten Mineralsäuren wurden die Ausgangsverbindungen zurückgebildet. Also blieb auch hier bei der O-Acylierung die Z-Konfiguration erhalten.

An Alkylidentetranssäuren wurde beobachtet, daß bei der Bromierung der O-Acylverbindungen anstelle der Ringsubstitution Bromierung in der Seitenkette eintritt.⁴⁹⁾ Daher wurde entsprechend 60 mit Brom umgesetzt. In diesem Fall trat keine Bromierung ein, sondern es konnte Isomerisierung zu 62 beobachtet werden.

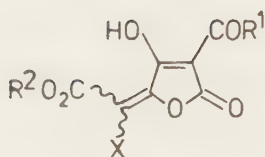
Mit Enolestern wurden vergeblich Umlagerungsversuche unternommen. Weder durch Einsatz von Friedel-Crafts-Katalysatoren⁵⁰⁾ noch durch Kaliumcarbonat konnte eine Fries-Umlagerung erreicht werden.

3.2. Acylierung mit Lewis-Säuren

Gegenüber gelang die Acylierung glatt mit Acetylchlorid bzw. Benzoylchlorid und Zinn(IV)-chlorid.^{51a)} Es wurden Versuchsbedingungen gewählt, die F. H. Andresen^{51b)} bei 4-Hydroxycoumarinen angewandt hatte.

Die entsprechenden Tetranssäuren wurden mit dem Säurechlorid und einem Überschuß an Zinn(IV)-chlorid drei Stunden bei 90° gehalten und anschließend mit 4N-Salzsäure hydrolysiert.

Es entstanden die Eisen(III)-chlorid-aktiven Substanzen 63 - 67.



63 - 67

Verbindung	aus	R ¹	R ²	X	λ max	Konfig.
<u>63</u>	<u>29</u>	CH ₃	CH ₃	H	268 nm	E
<u>64</u>	<u>29</u>	Ph	CH ₃	H	279 nm	E
<u>65</u>	<u>41</u>	CH ₃	CH ₃	Br	260 nm	Z
<u>66</u>	<u>41</u>	Ph	CH ₃	Br	282 nm	Z
<u>67</u>	<u>28</u>	CH ₃	H	H	262 nm	Z

Das NMR-Spektrum von 63 zeigt das acide Proton durch Anhebung der Grundlinie zwischen $\delta = 11,0$ ppm und $\delta = 9,0$ ppm an. Die Protonen der eingeführten Acylgruppe treten bei $\delta = 2,53$ ppm in Resonanz. Das Ringvinylproton wurde substituiert. Im Carbonylbereich des IR-Spektrums (Abb.16) ist eine C=O-Schwingungsbande bei 1655 cm^{-1} hinzugekommen.

Bei der Acylierung der Ester 29 und 41 bleibt die Konfiguration erhalten; bei der Umsetzung der Säure 28 dagegen findet offenbar Isomerisierung statt. Dies ist aus den unter IV. 1.2. beschriebenen Umsetzungen der neuen Verbindungen 63, 64 und 67 zu schließen.

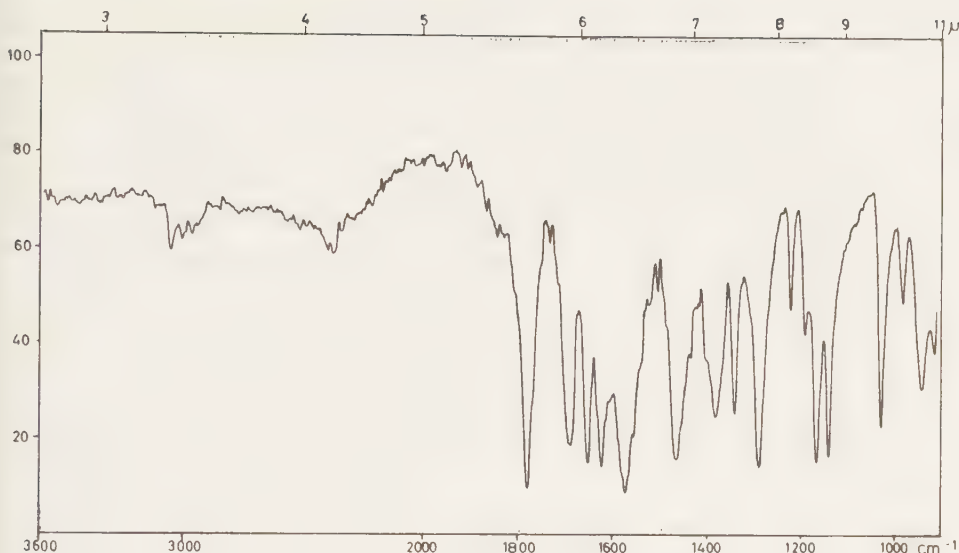
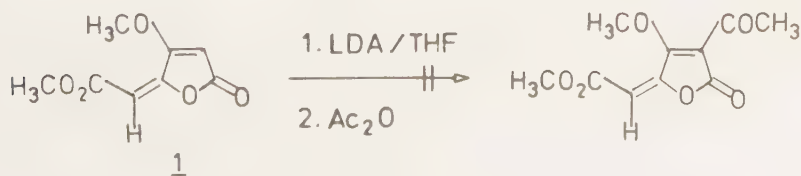


Abb.16 : IR-Spektrum von 63 in KBr

Unerwarteterweise gelang es nicht, die Acyltetronsäuren zu den für weitere Umsetzungen notwendigen Methylethern umzusetzen. Weder durch Diazomethan noch durch Salzbildung mit Silberoxyd oder Kaliumcarbonat in Aceton und Umsetzungen mit Methyljodid konnten diese Ether erhalten werden.

Eine Alternative zur Herstellung der methylierten Acyltetronsäuren war die Acylierung des Anions der Verbindung 1. Eine derartige Umsetzung ist literaturbekannt ⁵²⁾; jedoch führte diese Reaktionsfolge im Fall 1 nicht zum Erfolg.



4. α -Formyl-alkylidentetronsäuren

Schließlich schien sich noch eine α -Formylgruppe zur Aktivierung zu eignen. Zur Einführung wurden die α -unsubstituierten Tetronsäuren 29 und 41 als β -Dicarbonylverbindungen mit Dimethylformamiddimethylacetal umgesetzt. Es wurden in guten Ausbeuten die Aminomethylenverbindungen 68 (Abb.17) und 69 erhalten. Diese konnten durch ein Äquivalent 2N-Natronlauge zu den Aldehyden 70 und 71 hydrolysiert werden.

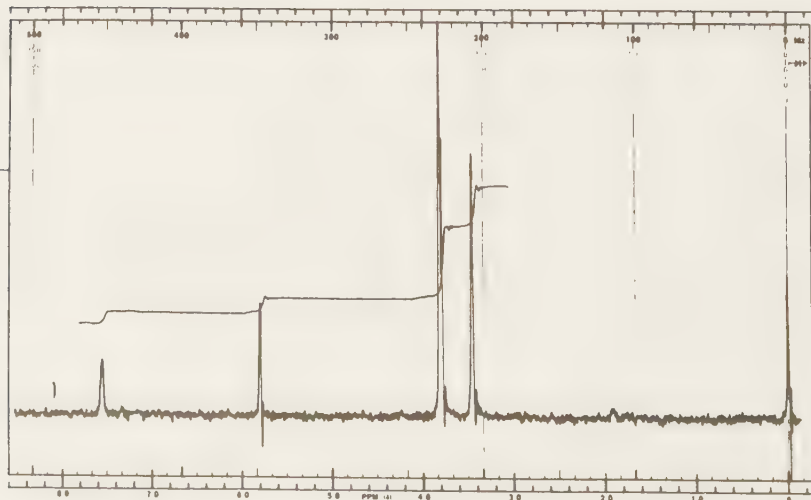
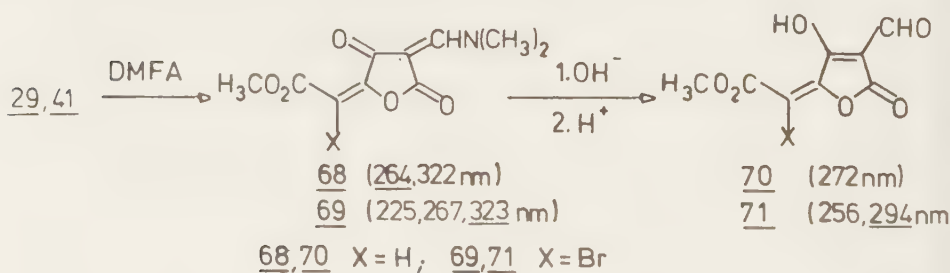


Abb.17 : NMR-Spektrum von 68 in CDCl_3

70 und 71 werden als Hydroxyaldehyd formuliert, obwohl normalerweise β -Keto-Aldehyde in der Hydroxymethylenform vorliegen. Dafür spricht einmal, daß in den IR-Spektren von 70 und 71 (Abb.18) neben OH-Banden um 2400 cm^{-1} die Estercarbonyl-Absorptionen unter 1700 cm^{-1} liegen. Daher ist anzunehmen, daß Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Estercarbonyl- und Hydroxylgruppen auftreten.

Falls β -Keto- α -hydroxymethylen-Tautomere vorlägen oder überwiegen würden, wäre mit einer Esterbande über 1700 cm^{-1} zu rechnen, wie dies auch bei den strukturell ähnlichen Verbindungen 68 und 69 der Fall ist.

Die Lactonbanden erscheinen sowohl bei 68 und 69 wie bei 70 und 71 gleichartig um 1770 cm^{-1} .

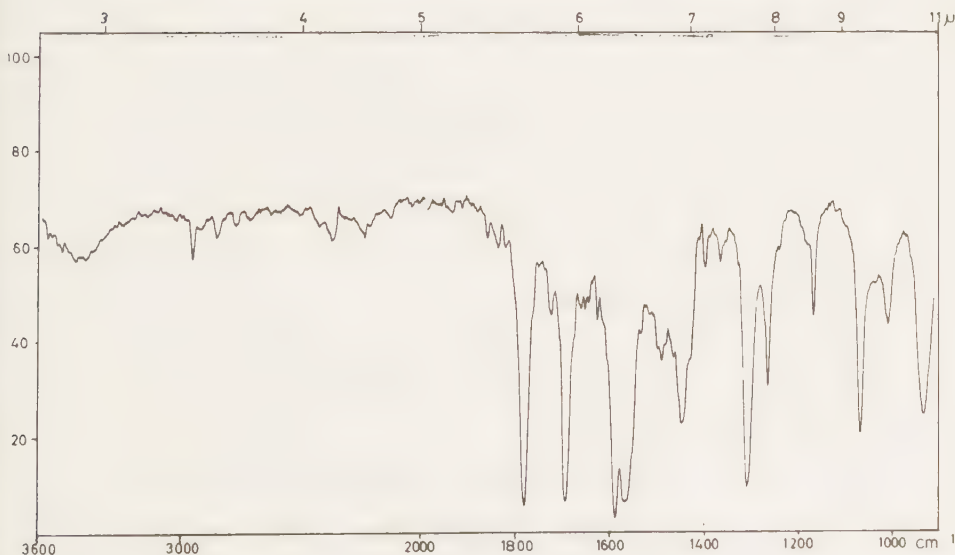
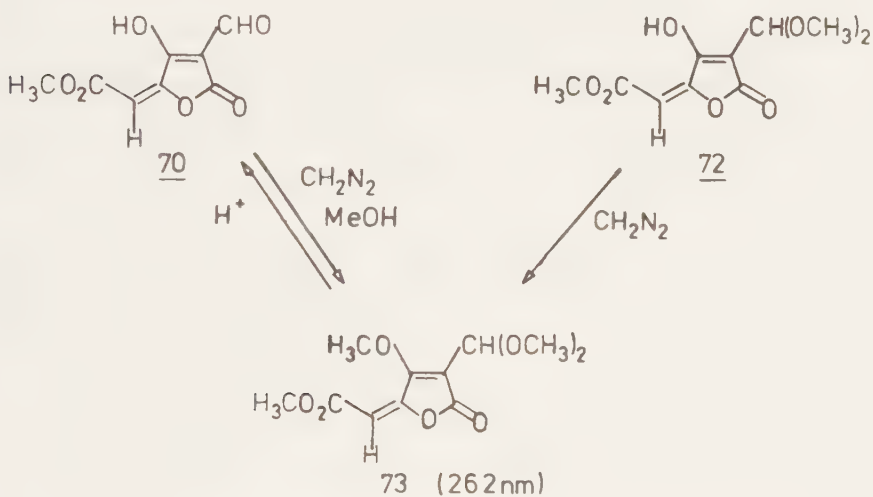


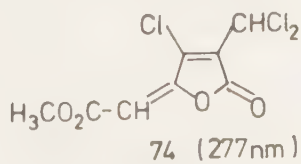
Abb.18 : IR-Spektrum von 71 in KBr

Das Ether-Acetal 73 hingegen hydrolysierte schon im Zweiphasen-System Methylenchlorid/Salzsäure so rasch zu 70, daß ein Abfangen des Ether-Aldehyden nicht möglich war.



Von Interesse schien der Versuch, den Aldehyd 70 in das vinyloge Säurechlorid überzuführen, da von dieser Verbindung größere Reaktivität erwartet werden durfte. Tatsächlich verlief die Reaktion von 70 mit Thionylchlorid und Dimethylformamid ⁵³⁾ in anderer Richtung.

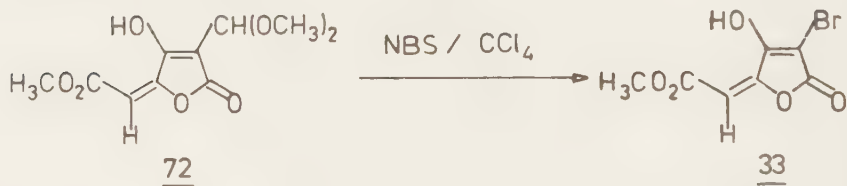
Es konnten farblose Kristalle isoliert werden, die aus Methanol ! kristallisierten. Nach dem Massenspektrum und der Elementaranalyse mußten drei Chloratome im Molekül enthalten sein. Die Signale im NMR-Spektrum für je ein Proton bei $\delta = 6,61$ ppm und $\delta = 5,90$ ppm und für drei Protonen bei $\delta = 3,85$ ppm sprechen für die Struktur 74.



Eine weitere Möglichkeit zu aktivierten Verbindungen zu kommen, bot die Angabe von E.N. Marvell und M.J. Joncich ⁵⁴⁾, daß sich Benzaldehyddiethylacetal mit N-Bromsuccinimid in trockenem Tetrachlorkohlenstoff zu Benzoessäureethylester umsetzt. In gleicher Weise könnten auch die Acetale 72 und 73 zu den Estern reagieren.

Bei 72 erfolgte jedoch Substitution der Acetalgruppe durch Brom zur Tetronsäure 33.

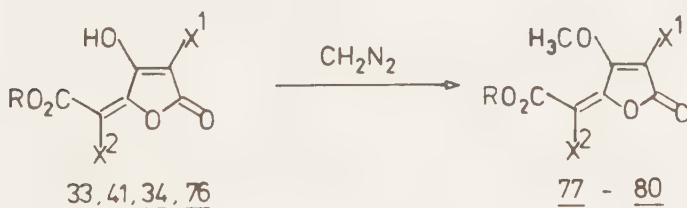
Das Ether-Acetal 73 isomerisierte nur zur Z-konfigurierten Verbindung 75.



5. α -Bromierte Tetronsäureenoletether

5.1. Herstellung

Die unter II. beschriebenen Verbindungen 33, 41, 34 und 76* ließen sich in hohen Ausbeuten mit Diazomethan zu den entsprechenden Enolethern 77 - 80 methylieren.



Verbindung	aus	R	X ₁	X ₂	λ max	Konfig.
<u>77</u>	<u>33</u>	CH ₃	Br	H	268 nm	E
<u>78</u>	<u>41</u>	CH ₃	H	Br	284 nm	Z
<u>79</u>	<u>34</u>	C ₂ H ₅	Br	H	266 nm	E
<u>80</u>	<u>76</u>	CH ₃	Br	Br	290 nm	Z

Vergleicht man die NMR-Spektren der Bromide 77 (Abb.19) und 78 (Abb.20) miteinander, so ist deutlich zu erkennen, daß bei der ringbromierten Verbindung 77 das Signal für den Enolether stark tieffeldverschoben auftritt.

*) Die Herstellung erfolgt durch Bromierung von 41.

Demnach hat das Brom einen starken induktiven Effekt auf die Enoletherfunktion, vergleichbar mit dem der Nitrilgruppe.

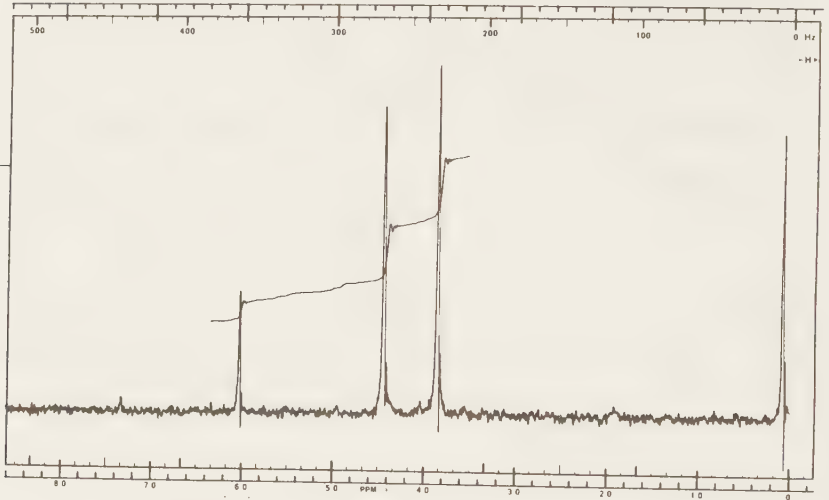


Abb.19: NMR-Spektrum von 77 in CDCl_3

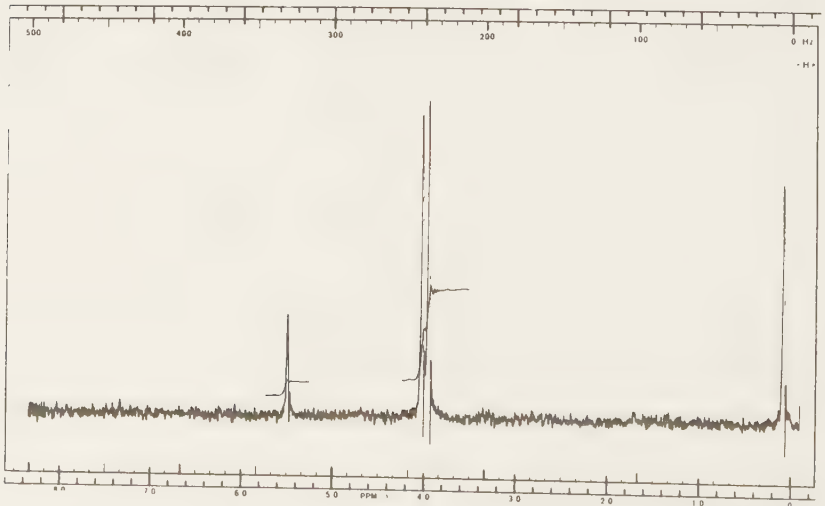


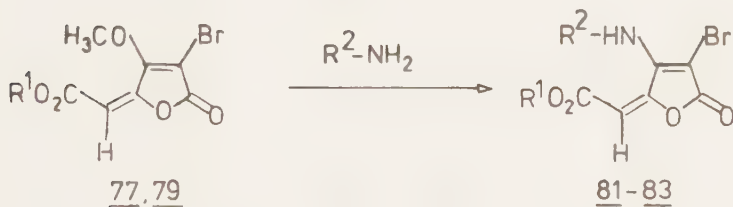
Abb.20: NMR-Spektrum von 78 in CDCl_3

Es war nun interessant zu untersuchen, ob die Aktivierung durch Brom zum Austausch der Methoxygruppe gegen Nucleophile, bei hinreichender Stabilität des Lactons, ausreicht.

5.2. Umsetzung mit Aminen

a) α -bromierte Enolether

Durch tropfenweise Zugabe äquivalenter Mengen Amin zu Suspensionen der Bromide 77 und 79 in Methanol wurden die Enamine 81, 82 und 83 gebildet.



Verbindung	aus	R ¹	R ²	λ max
<u>81</u>	<u>77</u>	CH ₃	CH ₂ Ph	<u>269</u> , 371 nm
<u>82</u>	<u>79</u>	C ₂ H ₅	CH ₂ Ph	<u>269</u> , 370 nm
<u>83</u>	<u>77</u>	CH ₃	CH ₃	<u>270</u> , 372 nm

Aus dem NMR-Spektrum von 81 (Abb.21) ist zu entnehmen, daß bei der Umsetzung nicht der exocyclische Ester verändert wurde, sondern ein Austausch der im NMR-Spektrum von 77 bei $\delta = 4,40$ ppm erscheinenden Methoxygruppe erfolgte. Als chemischer Beweis diente die Umsetzung des Ethylesters 79 zu dem Enamin 82.

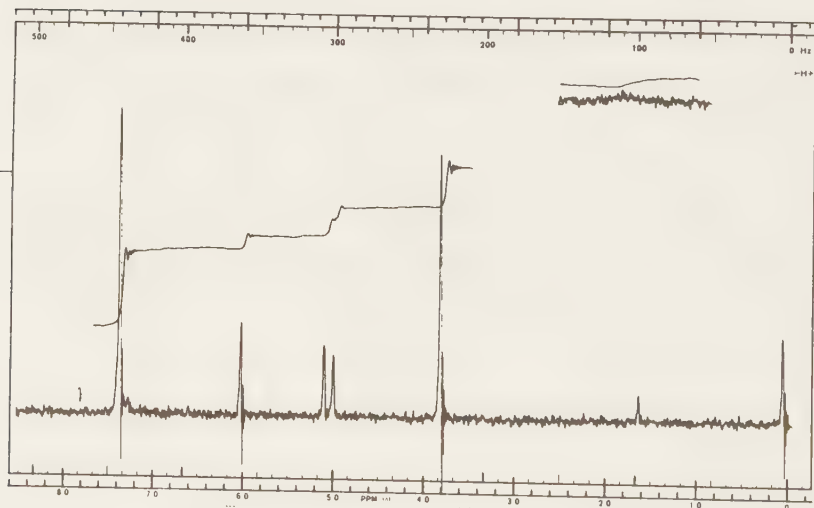
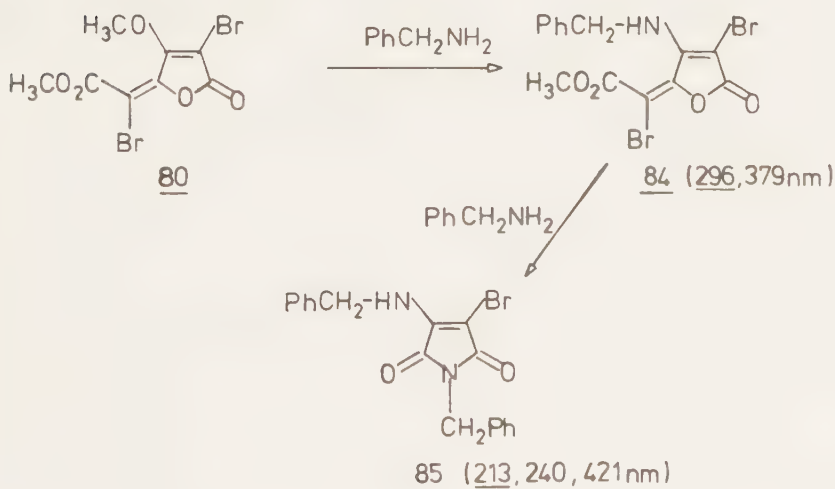


Abb.21 : NMR-Spektrum von 81 in CDCl_3

Bei rascher Zugabe der Amine verringerte sich die Ausbeute von 81, 82 und 83 erheblich. Wahrscheinlich wurden γ -Hydroxy-tetramsäurederivate ⁴⁾ gebildet.

Der zweifach-bromierte Ether 80 reagierte mit Benzylamin zu zwei Produkten, die sich auf der Kieselgelplatte deutlich voneinander unterscheiden, wobei die gelbgrün fluoreszierende Verbindung 85 polarer ist. Die Isolierung von 84 war nur bei langsamer Zugabe des Amins möglich. Wurde Benzylamin im Überschuß zugefügt, war nur noch 85 zu finden. Daß 85 das Folgeprodukt von 84 ist, konnte durch die Umsetzung von isoliertem 84 mit Benzylamin bestätigt werden.



Die Struktur von 85 ergibt sich aus dem Massenspektrum, das die Anwesenheit von einem Bromatom zeigt, und aus dem NMR-Spektrum (Abb.22). Man erkennt ein Singulett für eine Methylengruppe sowie eine weitere Methylengruppe, die wegen der Nachbarschaft einer NH-Gruppe als Dublett in Resonanz tritt.

Den Verlauf der Bildung des Maleinimids 85 kann man sich so vorstellen, daß zunächst die von anderen Tetransäurederivaten bekannte Lactonspal-

tung zum γ -Hydroxylactam einsetzt, welches dann im Sinne einer Retroaldolreaktion zu 85 und Bromessigester bzw. dessen Folgeprodukte aufspaltet. Eine vergleichbare Reaktion von Pulvinsäurederivaten mit Alkali zu den Maleinsäureanhydriden wird in der Literatur beschrieben.⁵⁵⁾ Offenbar begünstigt die Substitution durch Brom die Abspaltung der Seitenkette, da unsubstituierte Tetronsäureether sich ohne Verlust der Seitenkette in die entsprechenden Tetransäuren überführen lassen.

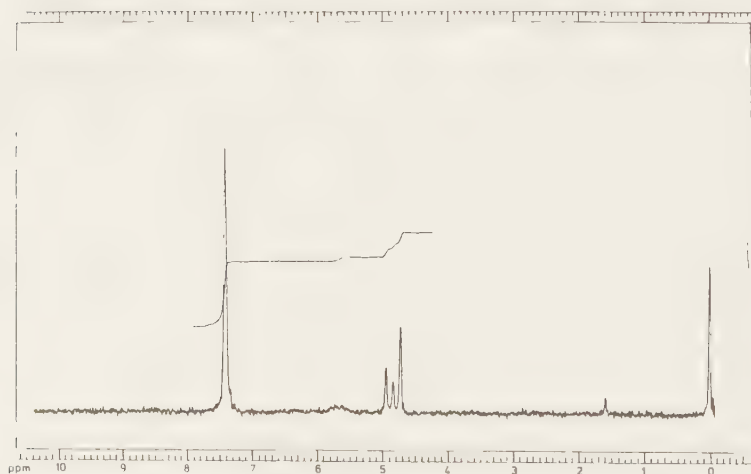
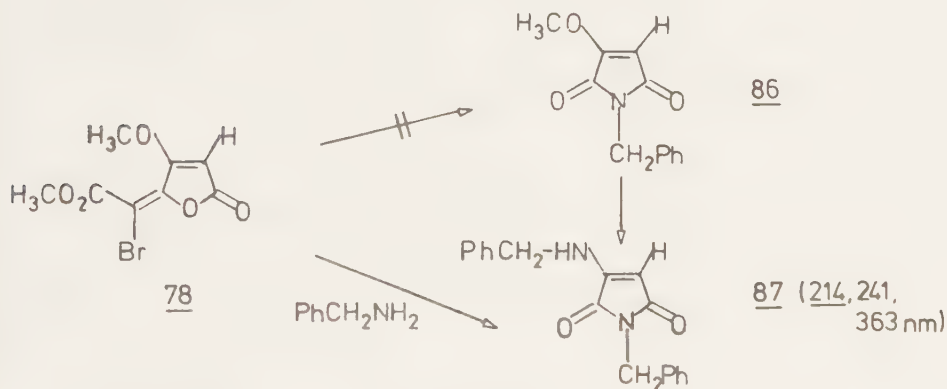


Abb.22 : NMR-Spektrum von 85 in CDCl_3

Wenn diese Reaktion für seitenkettenbromierte γ -Methoxycarbonylmethylen-tetronsäureether allgemein gültig ist, müßte eine Umetzung von 78 mit Benzylamin zu dem N-Benzyl-2-methoxy-maleinimid 86 führen^{56 a)}.

Tatsächlich wurde bei der Umsetzung einer Suspension von 78 mit einem Äquivalent Benzylamin neben Ausgangsverbindung ein Maleinimid gefunden. Es handelte sich jedoch nicht um 86, sondern um das N-Benzyl-2-benzyl-amino-maleinimid 87.



Nachdem der Enolether der Ausgangsverbindung 78 nicht aktiviert ist, muß der Austausch der Methoxygruppe gegen Amin auf der Stufe des Imids erfolgt sein. Dies ließ sich durch die Umsetzung von bekannten Maleinimiden mit Benzylamin bestätigen. N-Benzyl-2-methoxy-maleinimid 86 ging mit Benzylamin in die Verbindung 87 über.

Wie sich bei der Reaktion des bekannten Methoxymaleinimids 88 zeigte^{56b)}, wurde auch dieses über die isolierbare Zwischenverbindung 89 unter Eliminierung von Ammoniak zu 87 (Abb.23) umgesetzt.

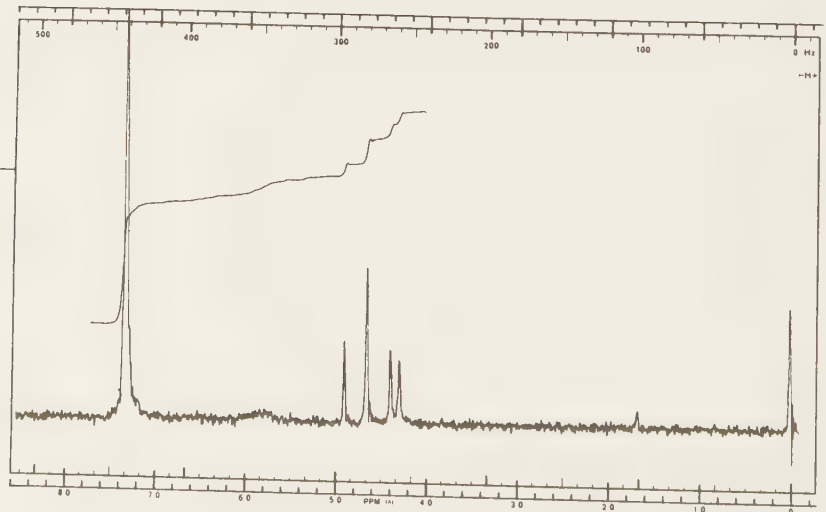
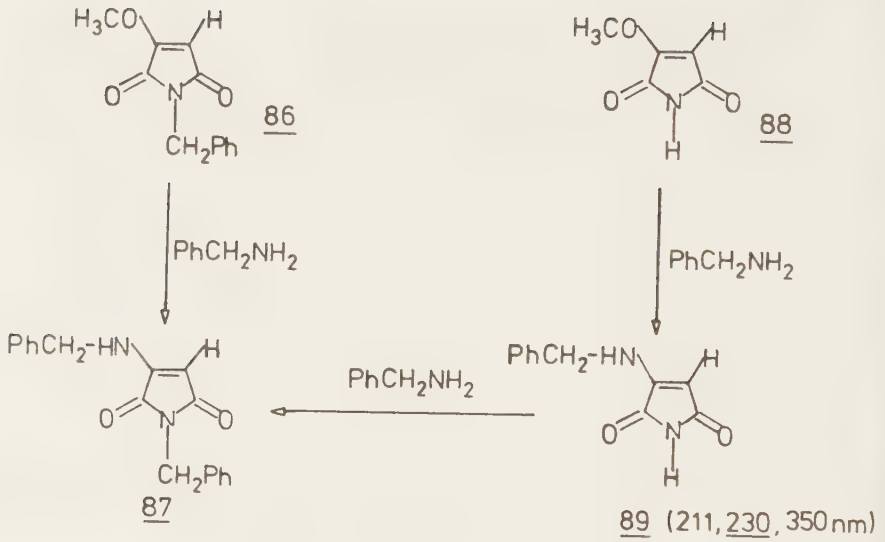


Abb.23 : NMR-Spektrum von 87 in CDCl_3

5.3. Umsetzung mit Methylat

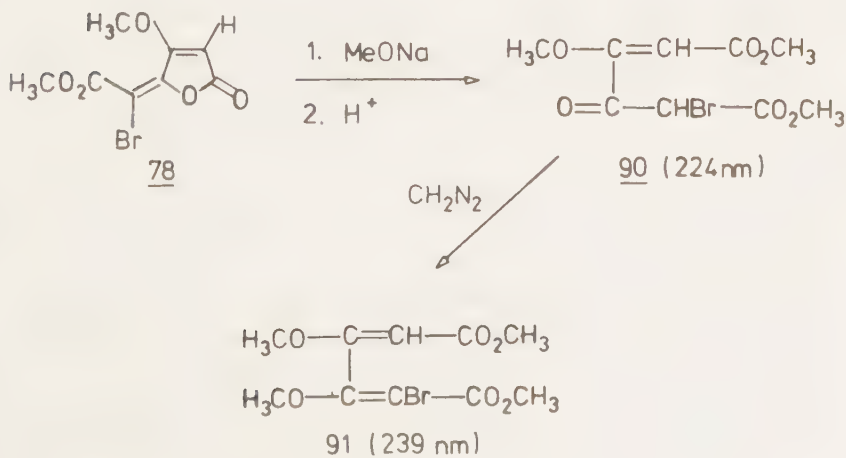
Wie aus der Literatur bekannt ist, isomerisiert der Vulpinsäureenolether mit methanolischer Kalilauge zu einem Cyclopentadienon⁵⁷⁾, entsprechend reagiert der γ -Methoxycarbonylmethylen-tetronsäureenolether 1 in Alkoholatlösung⁵⁸⁾.

Es war daher von Interesse, die der genannten Tetronsäure entsprechende seitenkettenbromierte Verbindung 78 mit Natriummethylat umzusetzen, bei der diese Umlagerung nicht möglich ist.

Hierbei entstand eine um 32 Masseneinheiten reichere Verbindung, das Ketipinsäurederivat 90. Im IR-Spektrum tritt keine Lactonbande auf.

Das in Chloroform aufgenommene NMR-Spektrum (Abb.24) läßt neben drei Signalen für die Methoxygruppen bei $\delta = 3,87$ ppm, $\delta = 3,85$ ppm und $\delta = 3,75$ ppm zwei Singulettis bei $\delta = 5,40$ ppm und $\delta = 5,35$ ppm für zwei Protonen erkennen. Es erfolgte kein D_2O -Austausch.

Mit Diazomethan konnte 90 einheitlich zu dem Dienolether des Bromketipinsäuredimethylesters 91 methyliert werden.



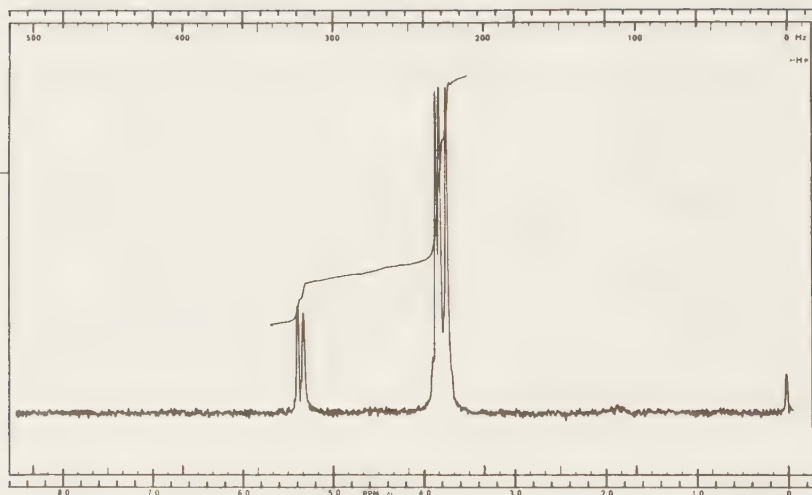
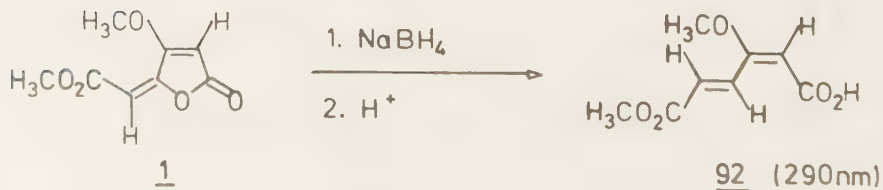


Abb.24 : NMR-Spektrum von 90 in CDCl_3

Weiterhin interessierte das Verhalten des Tetronsäureenolethers 1 gegenüber Natriumborhydrid. Erhalten wurde die Mucon-ester-säure 92 als Ergebnis der Reduktion und Dehydratisierung des durch Lactonhydrolyse entstandenen β -Ketoesters.



Zusammenfassenden ist festzustellen, daß es auf dem angeführten Weg nicht möglich ist, analog zur oben beschriebenen Synthese von Holomycin, die Sauerstoffanalogen des Holomycins herzustellen. Dies gelingt schon deshalb nicht, weil die Reaktivität des Lactonrings nicht durch genügende Aktivierung des α -Substituenten überspielt werden kann.

IV. α - UND SEITENKETTENALKYLIERTE ALKYLIDENTETRONSÄUREN

In II.3. konnte gezeigt werden, daß das monobromierte Bislacton 39 mit guten Ausbeuten zu seitenkettenbromierten Verbindungen aufspaltbar war. Würde dies auch mit alkylierten Bislactonen gelingen, dann wären γ -Methoxycarbonylmethylen-tetronsäuren mit beliebigen Alkylresten in der Seitenkette zugänglich.

1. Ringalkylierung

1.1. - durch Knoevenagel- und Michaelreaktion

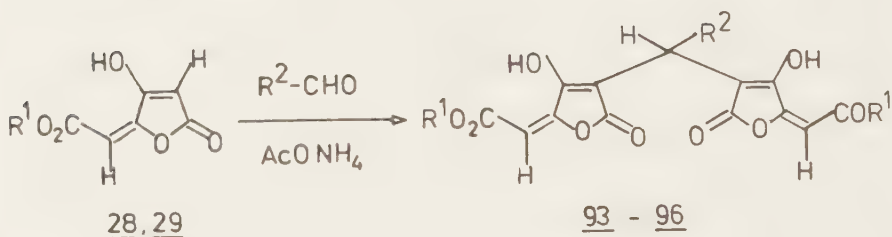
H. Burghard ³⁾ und M. Haas ⁵⁾ beschreiben die Aldolkondensation von γ -Benzylidentetram- bzw. tetronsäuren mit Aldehyden. Durch Hydrierung der α -Alkyliidenverbindungen mit Komplexen-Hydriden gewannen sie die α -Alkylverbindungen

Verfuhr man mit den Tetronsäuren 28 und 29 entsprechend, so konnten trotz überschüssig verwendeter Aldehydkomponente ⁵⁹⁾ nur die Michaelprodukte 93, 94, 95 und 96 isoliert werden.

Es kann angenommen werden, daß bei der Bildung der Michaelprodukte keine

Isomerisierung zu Z-Verbindungen stattfindet. In den IR-Spektren treten Absorptionen von intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen bei 2500 cm^{-1} auf, die Estercarbonylbanden liegen bei 1690 cm^{-1} .

In den NMR-Spektren treten die Vinylprotonen bei ca. $\delta = 6\text{ ppm}$ nicht wesentlich verändert -im Vergleich zu denen der Ausgangsverbindungen- in Resonanz.

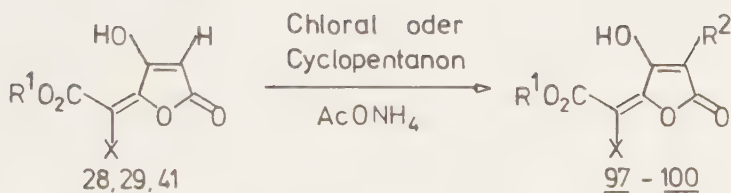


Verbindung	aus	R ¹	R ²	λ_{max}
<u>93</u>	<u>28</u>	H	Ph	<u>263</u> , 310 (sh) nm
<u>94</u>	<u>29</u>	CH ₃	Ph	<u>268</u> , 312 (sh) nm
<u>95</u>	<u>29</u>	CH ₃	CH=CH-Ph	<u>262</u> , 313 (sh) nm
<u>96</u>	<u>28</u>	CH ₃	Ph-NO ₂	<u>273</u> nm

Eine Ausnahme im Reaktionsverlauf bildete einmal die Umsetzung mit Chloral und zum zweiten die Umsetzung mit Cyclopentanon.

In beiden Fällen reagierten die Komponenten im Verhältnis 1:1.

Bei der Umsetzung der Tetronsäuren 28, 29 und 41 mit Chloral kam es lediglich zur Addition. Es wurden die Hydroxyalkyltetronsäuren 97, 98 und 99 isoliert.

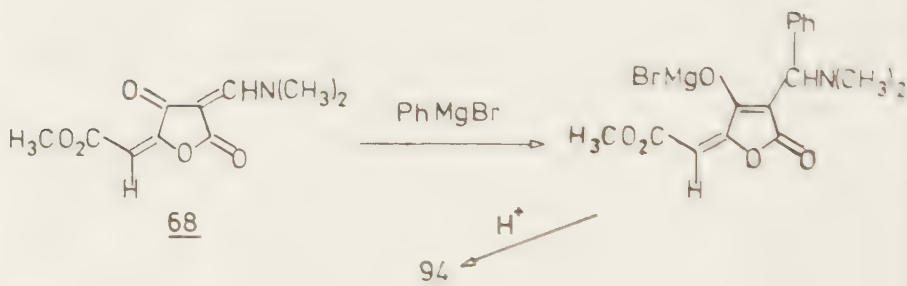


Verbindung	aus	R ¹	R ²	X	λ max
<u>97</u>	<u>28</u>	H	CHOHCCl ₃	H	<u>263</u> , 310(sh) nm
<u>98</u>	<u>29</u>	CH ₃	CHOHCCl ₃	H	<u>270</u> , 315(sh) nm
<u>99</u>	<u>41</u>	CH ₃	CHOHCCl ₃	Br	305 nm
<u>100</u>	<u>29</u>	CH ₃	1-Cyclopentenyl	H	270 nm

Die Reaktion von 29 mit Cyclopentanone führte zu einem Kondensationsprodukt. Es liegt jedoch nicht die Cyclopentylidenverbindung ³⁾, sondern die Cyclopentenylverbindung 100 vor.

Dies geht eindeutig aus dem NMR-Spektrum hervor. Das austauschbare Protonensignal für die enolische Hydroxylgruppe liegt bei δ = 12,50 ppm, ein Triplett bei δ = 6,70 ppm muß dem Vinylproton im Cyclopentenylring zugeordnet werden. Die Methylenprotonensignale sind im Bereich von δ = 3 ppm bis δ = 1,6 ppm als Multiplett zu finden.

Einen anderen Weg zu α -Alkylidenverbindungen beschrieb F. E. Ziegler⁶⁰⁾. Er setzte die Aminomethylenverbindung der Meldrumsäure mit Grignardverbindungen zu den Monoalkylidenderivaten um. Es zeigte sich, daß die leicht erhaltliche Aminomethylenverbindung 68 mit Phenylmagnesiumbromid zwar regioselektiv in der erwarteten Weise reagierte, sich jedoch unter den angewandten Bedingungen teilweise Benzaldehyd abspaltete und die Sis-tetronsäure 94 als einziges Produkt isoliert wurde.

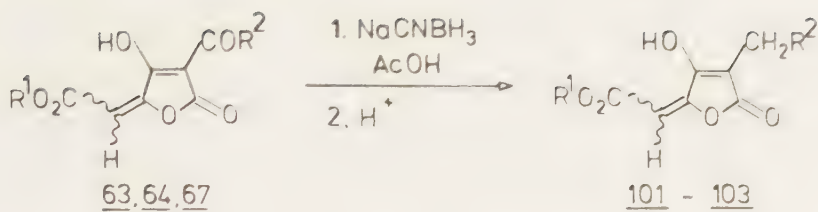


Die Ergebnisse zeigen, daß eine Alkylierung über Knoevenagel-Produkte mit anschließender Reduktion für die α -Methoxycarbonylmethylentetronsäuren nicht zum Ziel führt.

1.2. - durch Reduktion von α -Acyltetronsäuren

F. X. Smith et al.⁶¹⁾ reduzierten erfolgreich 3-Acyl-4-hydroxy-coumarine und 5-Acyl-barbitursäuren mit Natriumcyanoborhydrid in Eisessig zu den entsprechenden Alkylverbindungen.

Analog dazu ließen sich die durch Friedel-Crafts-Acylierung hergestellten α -Acyltetronsäuren 63, 64 und 67 mit 90 %iger Ausbeute zu den α -Alkyltetronsäuren 101, 102 (Abb. 25) und 103 reduzieren. Die Verbindungen sind Homologe der Multicolansäure (Seite 1).



Verbindung	aus	P ¹	P ²	λ_{max}	Konfig.
<u>101</u>	63	CH ₃	CH ₃	268 nm	E
<u>102</u>	64	CH ₃	Ph.	267 nm	E
<u>103</u>	67	H	CH ₃	260 nm	Z

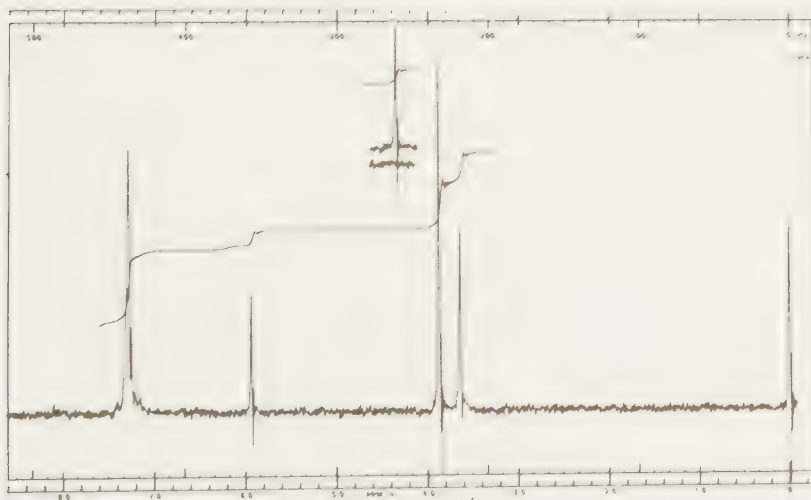
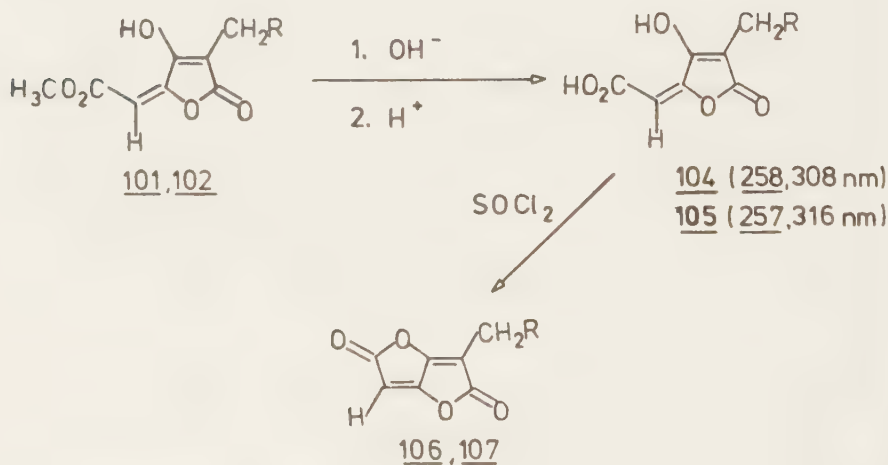


Abb.25 : NMR-Spektrum von 102 in CDCl₃

2. Ringschluß zum alkylierten Bislacton

Die Ester 101 und 102 konnten durch Erhitzen in 2N-Kalilauge in die entsprechenden Carbonsäuren 104 und 105 übergeführt werden. Mit überschüssigem Thionylchlorid in Chloroform wurden die Bislactone 106 und 107 gebildet.



101,104,106 R = CH₃

102,105,107 R = Ph

In den NMR-Spektren sind für 106 und 107 keine austauschbaren Protonen mehr zu sehen. Die Vinylprotonensignale treten bei 106 im Vergleich zu 104 um 0,2 ppm, bei 107 im Vergleich zu 105 um 0,4 ppm hochfeldverschoben auf.

Im IR-Spektrum liegt die Lactonbande von 106 bei 1830 cm⁻¹, die von 107 bei 1825 cm⁻¹.

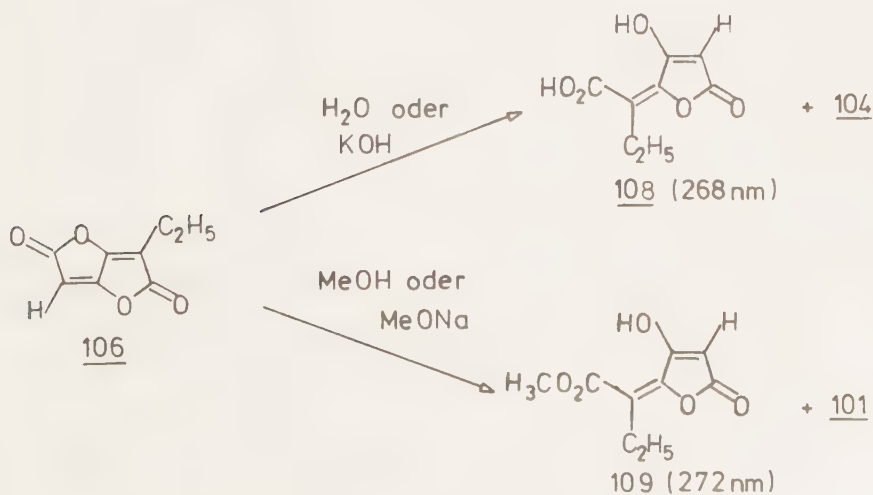
Die Carbonsäure 103 ist nach Analyse und Spektren das Stereoisomer der Säure 104, wobei offensichtlich dieser Verbindung aufgrund der Cyclisierbarkeit zu 106 die E-Konfiguration zukommt.

Wie zu erwarten, mißlingt der Cyclisierungsversuch der Z-Säure 103.

Da es unwahrscheinlich ist, daß bei der Reduktion eine Konfigurationsänderung eingetreten ist, muß man annehmen, daß auch die Ausgangsverbindung 67 Z-Konfiguration besitzt. Im Hinblick auf diesen Befund erfolgte bereits im Kapitell III.3.2. die Konfigurationszuordnung für die Acyltetronsäuren.

3. Reaktion mit Nucleophilen

Das Ethylbislacton 106 wurde mit Wasser, Kalilauge, Methanol und Methylatlösung umgesetzt. In allen Fällen entstanden Produktgemische, in denen die seitenkettenalkylierte Tetronsäure überwog. Demnach spaltet der alkylierte Lactonring bevorzugt auf.



Das NMR-Spektrum des Gemisches, das bei der Aufspaltung des Bislactons mit Kalilauge entsteht (Abb.26), zeigt, daß die seitenkettenalkylierte Carbonsäure 108 zu 80 % entstanden ist. Bei der Methylat-Umsetzung wird der seitenkettenalkylierte Ester 109 ebenfalls zu 80 % gebildet (Abb.27). Die neuen Tetronsäuren 108 und 109 sind, allerdings mit erheblichen Verlusten, rein zu erhalten.

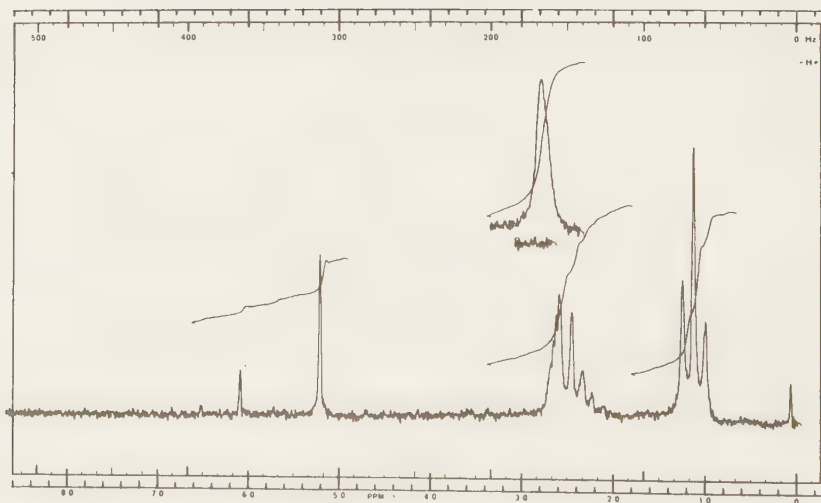


Abb.26 : NMR-Spektrum der Verseifungsprodukte von 106 mit Kalilauge, gemessen in d_6 -DMSO

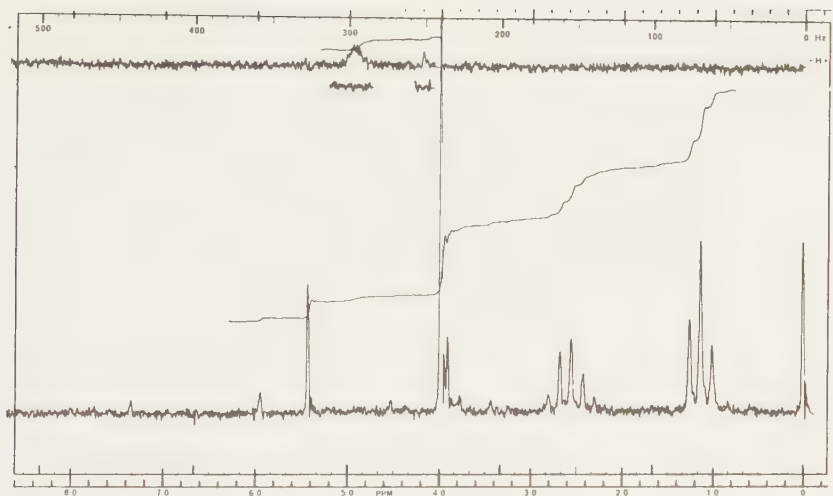
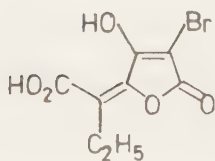


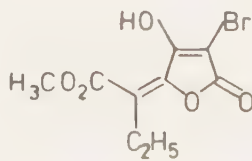
Abb.27 : NMR-Spektrum der Umsetzungsprodukte von 106 mit Methylat, gemessen in CDCl_3

Als α -unsubstituierte Tetronsäuren ließen sich die seitenkettenalkylierten Verbindungen 108 und 109 mit Brom umsetzen.

Man erhält die Bromide 110 und 111. Aus den IR-Spektren geht hervor, daß hierbei keine Stereoisomerisierung eintritt. 110 und 111 besitzen ebenfalls die E-Konfiguration.



110 (267, 328 nm)



111 (279, 320 nm)

Zusammenfassung

1. Ausgehend von 3-Cyano-4-isopropoxy-maleinimid erhält man durch Wittig-Reaktion das α -Ethoxycarbonylmethylen-tetramsäurederivat 9, das als Ausgangsverbindung für die Synthese von 3-Methoxycarbonyl-Holomycin 25 verwendet wird.

Die einzelnen Schritte sind: Umesterung (zu 15), Bromierung (zu 17), Schwefelung und Luftoxidation zum 1,2-Dithiolo [4,3-b] pyrrol (20), Umwandlung des Nitrils in die Nitrosoverbindung (22), Reduktion zum Amin (24) und Acylierung.

3-Methoxycarbonyl-Holomycin ist auf anderem Wege bereits hergestellt worden; Verseifung und Decarboxylierung führt zum Naturstoff.

2. Um beurteilen zu können, ob sich γ -Methoxycarbonylmethylen-tetronsäuren für die Synthese von Sauerstoffanalogen des Holomycins eignen, wurden seitenkettenbromierte Verbindungen hergestellt und verschiedene aktivierende α -Substituenten eingeführt.

Die Seitenkettenbromierung kann nur über die Herstellung des einfachbromierten Bislactons 39 und dessen regioselektiver Aufspaltung mit Nucleophilen erreicht werden.

α -Acyltetronsäuren lassen sich in guten Ausbeuten unter Friedel-Crafts-Bedingungen mit Zinn(IV)-chlorid herstellen.

α -Formyl-tetronsäuren können einmal durch Umsetzung von Tetronsäuren mit DMFA und alkalischer Hydrolyse der Aminomethylenverbindungen, zum andern durch Umsetzung mit Orthoameisensäureester zum Acetal und saurer Hydrolyse hergestellt werden.

α -Cyanierung von Tetronsäuren ist in 3 Schritten, durch Addition der Tetronsäuren an Tosylisocyanat, Abspaltung des Tosylrestes mit konzentrierter Schwefelsäure zur Carbamoylverbindung und Dehydratisierung möglich.

3. Die Untersuchungen der Stabilität des Lactonringes ergaben:

Der Tetronsäureenolether 1 wird mit Natriumborhydrid zur Mucon-ester-säure 92 reduziert.

α -Bromierte Tetronsäureenolether reagieren mit Aminen unter Austausch der Alkoxygruppe zu Enaminen, bevor der Lactonring angegriffen wird. Seitenkettenbromierte Enolether bilden unter Ringöffnung und Abspaltung der Seitenkette Maleinimide.

Der Seitenkettenbromierte Tetronsäureenolether 78 liefert mit Methylat das Ketipinsäurederivat 90.

4. α -Acyl-tetronsäuren lassen sich in hohen Ausbeuten mit Natriumcyanoborhydrid in Eisessig zu α -Alkyl-tetronsäuren reduzieren, die Analoge der Multicolansäure sind.

Die E-Carboxymethylenverbindungen 104 und 105 können zu den Bislactonen 106 und 107 cyclisiert werden, welche mit Nucleophilen hauptsächlich zu den seitenkettenalkylierten Tetronsäuren aufspalten.

5. Bei den meisten neuen Alkylidentetron- und -tetramsäuren kann aus Folgereaktionen oder Spektren die Konfiguration abgeleitet werden.

Allgemeine Angaben

Meßgeräte

Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli (Fa. Büchi)

UV-Spektrometer Modell 25 (Fa. Beckmann Instruments GmbH)

IR-Spektrophotometer Acculab 6 (Fa. Beckmann Instruments GmbH)

^1H -Kernresonanzspektrometer A-60 und T-60 (Fa. Varian)

Massenspektrometer CH 7 (Fa. Varian)

C,H,N-Analyser, Modell 185 (Fa. Hewlett-Packard)

Ein Teil der Elementaranalysen wurde im mikroanalytischen Labor

I. Beetz, Kronach, durchgeführt.

Spektraldaten

Soweit bei den Angaben nicht anders vermerkt, gelten folgende Bedingungen:

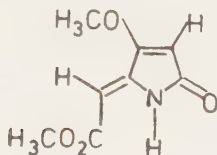
- | | |
|-----------------------------|---|
| UV-Spektren: | Methanolische Lösungen; bei mehreren Maxima ist das mit der stärksten Absorption unterstrichen. |
| IR-Spektren: | Alle Spektren sind in KBr gemessen. |
| ^1H -NMR-Spektrum: | 60 MHz-Spektren, innerer Standard Tetramethylsilan, $\delta = 0,00$ |
| Massenspektren: | Die Spektren wurden mit 70 eV und 100 mA aufgenommen. Es werden nur die Molekülpeaks angegeben. |

Physikalische Daten

Schmelzpunkte sind in °C, nicht korrigiert, angegeben.

EXPERIMENTELLER TEIL

1. (3-Methoxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-yliden)-essigsäuremethylester 2



a) Herstellung aus 1 ²⁹ b)

b) 430 mg (2 mmol) 53 werden in 30 ml Methanol mit 2 ml Bortrifluorid-etherat versetzt und im Autoklaven 2 h auf 110° erhitzt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches wird das Methanol i. Vak. abrotiert und der Rückstand mit Methanol versetzt.

c) 430 mg (2 mmol) 14 werden wie unter b) umgesetzt.

Farblose Kristalle, Schmp. 137° (aus Essigester), Ausb. 120 mg (30%).

$C_8H_9NO_4$

(183,16)

Ber.:

C 52, 46 H 4,95 N 7,64

Gef.:

C 52, 46 H 4,91 N 7,68

UV:

280 nm

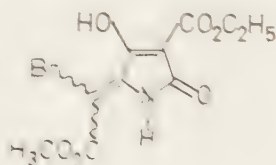
IR:

3340, 3120, 2950, 1720, 1690 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$):

8,60 (s, breit, 1H, D_2O); 5,60 (s, 1H); 5,26 (d, $J=2Hz$, 1H, nach D_2O : s); 3,93 (s, 3H); 3,83 (s, 3H)

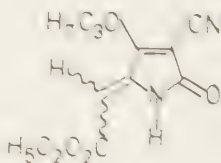
2. (4-Ethoxycarbonyl-3-hydroxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-yliden)-
bromessigsäuremethylester 6



500 mg (1,5 mmol) 5 (28) werden mit 430 mg gegluhtem Kaliumcarbonat in wasserfreiem Ethylacetat unter N_2 -Atmosphäre 20 h am Rückfluß erhitzt. Man versetzt mit Wasser, die wässrige Phase wird abgetrennt, angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach Trocknen der Methylenchloridlösung wird eingeeengt. Gelbliche Kristalle, Schmp. 188° (aus Methanol), Ausb. 30 mg (7%).

$C_{10}H_{10}BrO_5$	(320,10)
Ber.:	C 37,53 H 3,15 Br 24,96 N 4,38
Gef.:	C 37,35 H 3,10 Br 24,86 N 4,38
λ :	230, 313 nm
ν :	3300, 1750, 1705, 1590 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	7,60 (s, breit, 1H, D_2O); 4,43 (q, $J=7Hz$, 2H); 4,09 (s, 3H); 1,40 (t, $J=7Hz$, 3H)
MS (m/e):	321/319 (M^+)

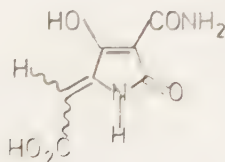
3. (4-Cyano-3-isopropoxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-yliden)-essigsäure-
ethylester 9 (31)



1,0 g (5,5 mmol) 3-Cyano-2-isopropoxy-maleinimid 7 ³¹⁾ werden mit 2,1 g (6 mmol) Ethoxycarbonylmethylen-triphenylphosphin in wasserfreiem Dioxan 2,5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wird der Rückstand 0,5 h in Diisopropylether/Methanol gerührt und schließlich abgesaugt. Durch Nachwaschen mit Methanol erhält man farblose Kristalle, Schmp. 147°, Ausb. 1,0 g (73%).

$C_{12}H_{14}N_2O_4$	(250,24)		
Ber.:	C 57,59	H 5,64	N 11,20
Gef.:	C 57,63	H 5,65	N 11,25
UV:	294 nm		
IR:	3300, 2980, 2230, 1750, 1690, 1670, 1610 cm^{-1}		
NMR ($CDCl_3$):	8,6 (s, breit, 1H, D_2O); 5,55 (s, 1H); 5,35 (m, 1H)		
	4,31 (q, 2H); 1,53 (m, 9H)		
MS (m/e):	250 (M^+)		

4. (4-Carbamoyl-3-hydroxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-yliden)-essigsäure 11



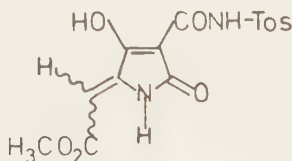
a) 1,0g (3,7 mmol) 9 ³¹⁾ werden in 10 ml 20 %iger Kalilauge 45 min unter Rückfluß erhitzt. Es bildet sich ein farbloser Niederschlag, der abgenutscht wird und mit 2N-Salzsäure aufgekocht wird.

b) 212 mg (1 mmol) 14 werden in 3 ml 20 %iger Kalilauge 10 min erwärmt. Die Lösung wird angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Nach Trocknen der Ethylacetatlösung über Natriumsulfat wird i. Vak. eingeengt.

Gelbgrüne Kristalle, Schmp. 270° (aus Wasser), Ausb. 80%.

$C_7H_6N_2O_5$	(198,14)			
Ber.:	C 42,43	H 3,05	N 14,13	
Gef.:	C 42,41	H 3,28	N 14,03	
UV:	230, <u>289</u> nm			
IR:	3400, 3500-2300, 1700, 1670, 1620 cm^{-1}			
NMR (d_6 -DMSO):	9,10 (s,1H, D_2O); 7,50 (s,breit,4H, D_2O); 5,38 (s,1H)			
MS (m/e):	198 (M^+)			

5. (3-Hydroxy-5-oxo-4-tosylcarbamoyl-3-pyrrolin-2-yliden)-essigsäuremethylester 13

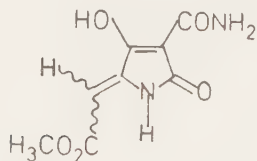


2,0 g (12 mmol) 10 ¹¹⁾ werden bei Raumtemperatur 1 h mit 1,7 g (24 mmol) Triethylamin und 2,36 g (12 mmol) Tosylisocyanat in Tetrahydrofuran gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand mit 6N-Salzsäure versetzt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Methylenchloridphase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 200° (Zers., aus Ethylacetat), Ausb. 3,5g (80%).

$C_{15}H_{14}N_2O_7S$	(366,35)			
Ber.:	C 49,17	H 3,80	N 7,60	S 8,70
Gef.:	C 49,23	H 3,83	N 7,63	S 8,67
UV:	225, 248, <u>290</u> nm			
IR:	3230, 1695, 1670, 1610 cm^{-1}			
NMR (d_6 -DMSO):	8,80 (s,breit,3H, D_2O); 7,85 (d,J=7Hz,2H); 7,40 (d, J=7Hz,2H); 5,30 (s,1H); 3,73 (s,3H); 2,42 (s,3H)			
MS (m/e):	366 (M^+)			

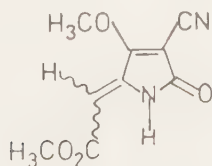
6. (4-Carbamoyl-3-hydroxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-yliden)-essigsäure-methylester 14



1,0 g (2,7 mmol) 13 werden mit 5 ml konz. Schwefelsäure versetzt. Nach 15 min wird Eis zugefügt und der entstandene Niederschlag abgesaugt. Farblose Kristalle, Schmp. 207° (aus Methanol/Wasser), Ausb. 340 mg (60%).

$C_8H_8N_2O_5$	(212,16)
Ber.:	C 45,28 H 3,79 N 13,20
Gef.:	C 45,08 H 3,75 N 13,05
UV:	228, 299 nm
IR:	3400, 3300-3000, 1710, 1660, 1600 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	9,70 (s,breit,1H, D_2O); 8,10 (s,3H, D_2O); 5,40 (s,1H); 3,71 (s,3H)
MS (m/e):	212 (M^+)

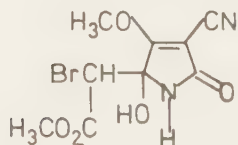
7. (4-Cyano-3-methoxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-yliden)-essigsäure-methylester 15



1,0g (4,2 mmol) 9³¹⁾ werden in einer Lösung von 200 mg (8,4 mmol) Natrium in Methanol 20 min unter Rückfluß erhitzt. Das Methanol wird am Rotavapor abgezogen, den Rückstand versetzt man mit 2N-Salzsäure und extrahiert schließlich mit Methylenchlorid. Der getrocknete Extrakt wird i. Vak. eingeeengt. Farblose wollige Kristalle, Schmp. 216° (aus Methanol), Ausb. 790 mg (90%).

$C_9H_8N_2O_4$	(208,17)
Ber.:	C 51,96 H 3,86 N 13,44
Gef.:	C 51,90 H 3,85 N 13,36
UV:	296 nm
IR:	3250, 2220, 1695, 1610 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	10,55 (s,breit,1H, D_2O); 5,61 (s,1H); 4,40 (s,3H); 3,80 (s,3H)
MS (m/e):	208 (M^+)

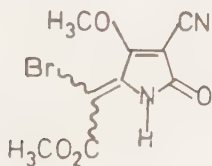
8. (4-Cyano-2-hydroxy-3-methoxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-yl)-bromessigsäuremethylester 16



1,5g (7,2 mmol) 15 werden in 20 ml Aceton/wasser suspendiert und mit einer Lösung von 1,4g (8 mmol) NBS und 100 mg p-Toluolsulfonsäure in 10 ml Aceton versetzt. Man rührt 1 h bei Raumtemperatur, entfernt dann das Aceton und setzt dem Rückstand Wasser zu. Mit Methylenchlorid wird extrahiert, und die aus Methylenchlorid ausfallenden analysereinen Kristalle werden sofort abgetrennt. Der getrocknete Extrakt wird eingeeengt. Farblose Kristalle, Schmp. 220° (Zers., aus Diisopropylether/Methanol), Ausb. 1,8g (87%).

$C_9H_9BrN_2O_5$	(305,09)
Ber.:	C 35,43 H 2,96 Br 26,13 N 9,16
Gef.:	C 35,44 H 3,04 Br 26,04 N 9,16
UV:	222, 254 (S.) nm
IR:	3340, 3000, 2215, 1760, 1720, 1690, 1640 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	8,70 (s, 1H, D_2O); 7,7-8,0 (Anhebung d. Grundl., 1H, D_2O); 4,55 (s, 1H); 4,38 (s, 3H); 3,80 (s, 3H)
MS (m/e):	306/304 (M^+)

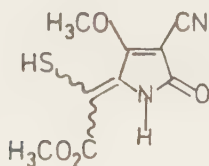
9. (4-Cyano-3-methoxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-yliden)-
bromessigsäuremethylester 17



1,0g (3,4 mmol) 16 werden in 10 ml Acetanhydrid mit 10 Tropfen konz. Schwefelsäure versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach vorsichtiger Zugabe von Eis wird der farblose Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Farblose Kristalle, Schmp. 185° (Zers., aus Ethylacetat), Ausb. 680 mg (75%).

$C_9H_7BrN_2O_4$	(286,18)
Ber.:	C 37,77 H 2,46 Br 27,88 N 9,77
Gef.:	C 37,76 H 2,48 Br 27,69 N 9,74
UV:	306 nm
IR:	3200, 2220, 1740, 1720, 1620, 1590 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	10,80 (s, 1H, D_2O); 4,39 (s, 3H); 3,87 (s, 3H)
MS (m/e):	287/285 (M^+)

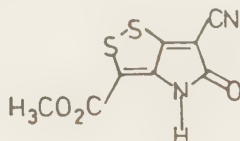
10. (4-Cyano-3-methoxy-5-oxo-3-pyrrolin-2-yliden)-mercapto-
essigsäuremethylester 18



286 mg (1 mmol) 17 werden in 5ml Methanol suspendiert und tropfenweise mit einer Lösung von 220 mg (1 mmol) $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ in Methanol versetzt. Nach 1 h wird das Methanol abrotiert und der Rückstand mit Wasser und einigen Tropfen 2N-Salzsäure versetzt. Man extrahiert mit Methylenchlorid und engt nach Trocknen über Natriumsulfat ein. Gelbes, amorphes Pulver, Schmp. 179° (aus Methanol), Ausb. 80 mg (35%).

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$	(240,23)
Ber.:	C 44,96 H 3,35 N 11,65 S 13,33
Gef.:	C 44,96 H 3,08 N 10,92 S 12,75
UV:	240, <u>413</u> nm
IR:	3280, 2540, 2230, 1700, 1630, 1590 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	10,50 (s, breit, 1H, D_2O); 4,35 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,72 (s, 1H, D_2O)
MS (m/e):	240 (M^+)

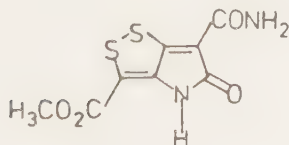
11. 6-Cyano-4,5-dihydro-5-oxo-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-
3-carbonsäuremethylester 20



286 mg (1 mmol) 17 werden mit 572 mg (2,2 mmol) $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ in Methanol 1 h unter Rückfluß erhitzt. Man entfernt das Methanol und löst den Rückstand in 30 ml Wasser. Die Lösung wird 3 h unter Zusatz von Jod und Azobisisobutyronitril gerührt. Nach Ansäuern mit 2N-Schwefelsäure wird mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Der Rückstand des Methylenextraktes wird mit Methanol ausgekocht. Gelbe Kristalle, Schmp. 210° (Zers.), Ausb. 60 mg (25%).

$\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$	(240,26)
Ber.:	C 39,99 H 1,67 N 11,65 S 26,67
Gef.:	C 39,83 H 1,71 N 11,43 S 26,72
UV:	207, 240, <u>415</u> , 435 nm
IR:	3140, 2230, 1730, 1690, 1520 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	11,70 (s, breit, 1H, D_2O); 3,95 (s, 3H)
MS (m/e):	240 (M^+)

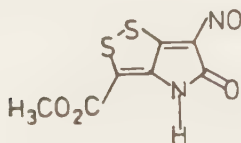
12. 6-Carbamoyl-4,5-dihydro-5-oxo-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-3-carbonsäuremethylester 21



100 mg (0,4 mmol) 20 werden in 4 ml konz. Schwefelsäure 15 min auf 100° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird mit Eis hydrolysiert, der gelbe Niederschlag wird abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen. Gelbes Pulver, Schmp. 235° (aus Essigester), Ausb. 70 mg (70%).

$C_8H_6N_2O_4S_2$	(258,25)
UV:	208, 242, <u>415</u> , 437
IR:	3400, 3140, 1710, 1690 1620 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	11,45 (s,breit,1H, D_2O); 7,80 (s,breit,1H, D_2O); 7,15 (s,breit,1H, D_2O); 3,90 (s,3H)
MS (m/e):	258 (M^+)

13. 4,5-Dihydro-6-nitroso-5-oxo-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-
3-carbonsäuremethylester 22

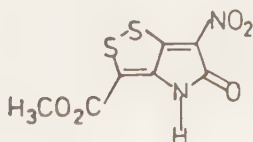


100 mg (0,4 mmol) 20 werden in 4 ml konz. Schwefelsäure 15 min lang auf 100° erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird auf Raumtemperatur gebracht und dann innerhalb von 10 min sehr langsam mit einer Lösung von 150 mg Natriumnitrit in 2,5 ml Wasser ohne Kühlung versetzt. Man läßt noch 30 min reagieren, fügt 20 ml Wasser hinzu, extrahiert mit Methylenchlorid, trocknet über Natriumsulfat und evaporiert. Braune Kristalle, Schmp. 220° (Zers., aus Methanol), Ausb. 60 mg(60%).

$C_7H_4N_2O_4S_2$	(244,25)			
Ber.:	C 34,42	H 1,64	N 11,45	S 26,25
Gef.:	C 34,45	H 1,97	N 10,93	S 25,55

UV: 282, 342, 450, 490 nm
 IR: 3120, 1725, 1710 cm^{-1}
 NMR (d_6 -DMSO): 10,65 (s, 1H, D_2O); 3,97 (s, 3H)
 MS (m/e): 244 (M^+)

14. 4,5-Dihydro-6-nitro-5-oxo-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-
 3-carbonsäuremethylester 23



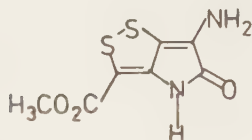
a) 50 mg (0,2 mmol) 22 werden mit 6N-Salpetersäure versetzt. Es bildet sich bei leichtem Erwärmen sofort eine gelbe Verbindung, die mit Methylenchlorid extrahiert wird.

Gelbe Kristalle, Schmp. 245° (Zers., aus Ethylacetat), Ausb. 25 mg (50%).

b) 23 entsteht bei der Umsetzung von 20 mit Schwefelsäure und Natriumnitrit als Nebenprodukt, wenn die Nitritlösung zu schnell zugegeben wird.

$\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ (260,12)
 Ber.: C 32,32 H 1,54 N 10,75 S 24,62
 Gef.: C 32,05 H 1,98 N 10,35 S 24,79
 UV: 260, 305, 421, 445 nm
 (mit Natronlauge) 262, 300, 460 nm
 IR: 3140, 1705, 1505, 1355 cm^{-1}
 NMR (d_6 -DMSO): 11,70 (s, breit, 1H, D_2O); 3,95 (s, 3H)
 MS (m/e): 260 (M^+)

15. 6-Amino-4,5-dihydro-5-oxo-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-
3-carbonsäuremethylester 24

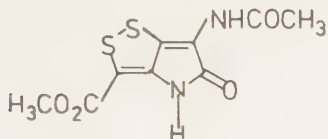


70 mg (0,28 mmol) 22 werden in Methanol suspendiert und mit einem Überschuß an Natriumborhydrid versetzt. Nach 5 min zieht man das Methanol ab, nimmt den Rückstand in Wasser auf und extrahiert mehrmals mit Ethylacetat. Die organ. Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Orange Kristalle, Schmp. 191° (Zers., aus Ethylacetat), Ausb. 40 mg (60%).

$C_7H_6N_2O_3S_2$	(230,27)
Ber.:	C 36,51 H 2,62 N 12,15 S 27,83
Gef.:	C 36,76 H 3,20 N 10,95 S 24,64
UV:	244, 337, <u>437</u> nm
IR:	3320, 3220, 2960, 1730, 1710, 1620 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO)	6,60 (s, 1H, D_2O); 5,70 (s, breit, 2H, D_2O); 3,83 (s, 3H)
MS (m/e):	230 (M^+)

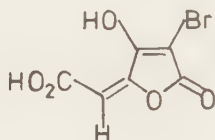
16. 6-Acetylamino-4,5-dihydro-5-oxo-1,2-dithiolo [4,3-b] pyrrol-3-carbonsäuremethylester 25
(3-Methoxycarbonyl-holomycin) 27)



50 mg (0,2 mmol) 24 werden in 2 ml Acetanhydrid 2 h bei 110° gehalten. Acetanhydrid wird am Rotavapor abgezogen.
Rote Kristallnadeln, Schmp. 257° (aus Dimethylsulfoxyd, Lit.: 259°)
Ausb. 40 mg (80%).

$C_9H_8N_2O_4S_2$	(272,20)
Ber.:	C 39,69 H 2,95 N 10,27 S 23,53
Gef.:	C 40,04 H 3,08 N 9,30 S 23,70
UV:	223 (s.), 257, 336, <u>448</u> nm
IR:	3520, 3160, 1710, 1680, 1630 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	11,80 (s,breit,1H, D_2O); 9,90 (s,breit,1H, D_2O); 3,83 (s,3H); 2,09 (s,3H)
MS (m/e):	272 (M^+)

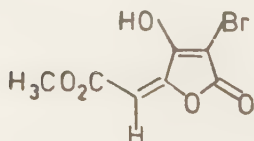
17. (E)-(4-Brom-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
essigsäure 32



7,5g (50 mmol) 28 ⁴⁾ werden in Methylenchlorid suspendiert und tropfenweise mit 8,8g (55 mmol) Brom versetzt, bis keine Entfärbung mehr zu beobachten ist. Nach 15 min wird der Niederschlag abgesaugt. Gelbliche Kristalle, Schmp. 145° (aus Methanol), Ausb. 10,5g (90%).

$C_6H_3BrO_5$	(234,99)
Ber.:	C 30,66 H 1,28 Br 33,96
Gef.:	C 30,53 H 1,68 Br 33,79
UV:	235, <u>285</u> nm
IR:	3600-3300, 1775, 1760, 1690, 1640 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	6,98 (s, breit, 2H, D_2O); 5,68 (s, 1H)
MS (m/e):	236/234 (M^+)

18. (E)-(4-Brom-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
essigsäuremethylester 33



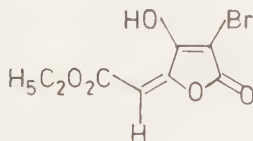
a) 2,0g (11 mmol) 29⁴⁾ werden in Methylenchlorid gelöst und mit 1,76g (11 mmol) Brom umgesetzt, bis keine Entfärbung mehr zu beobachten ist. Das Lösungsmittel wird i. Vak. eingengt.

Hellgelbe Kristalle, Schmp. 114° (aus Methanol), Ausb. 2,0g (75%).

b) Läßt man 37¹⁾, das Z-Isomere von 33, mit einigen Tropfen Brom in Methylenchlorid 5 Tage lang bei RT stehen, kann durch Entfernung des Lösungsmittels 33 gewonnen werden.

$C_7H_5BrO_5$	(249,02)		
Ber.:	C 33,76	H 2,03	Br 32,08
Gef.:	C 34,00	H 2,10	Br 31,95
UV:	270, 328 nm		
IR:	3095, 2700-2300, 1800, 1690, 1650, 1595 cm^{-1}		
NMR ($CDCl_3$):	13,10 (s, 1H, D_2O); 6,15 (s, 1H); 4,05 (s, 3H)		
MS (m/e):	250/248 (M^+)		

19. (E)-(4-Brom-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
essigsäureethylester 34

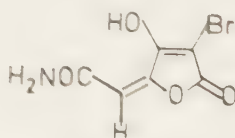


Die Herstellung erfolgt analog 33 aus 2,0g (10 mmol) 30 mit 1,6g (10 mmol) Brom.

Hellgelbe Kristalle, Schmp. 110° (aus Ethanol), Ausb. 2,1g (80%).

$C_8H_7BrO_5$	(263,05)
Ber.:	C 36,52 H 2,69 Br 30,37
Gef.:	C 36,40 H 2,68 Br 30,32
UV:	<u>272</u> , 325 nm
IR:	2700-2500, 1800, 1770, 1700, 1650 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	13,20 (s, 1H, D_2O); 6,02 (s, 1H); 4,45 (q, $J=7Hz$, 2H); 1,50 (t, $J=7Hz$, 3H)
MS (m/e):	264/262 (M^+)

20. (E)-(4-Brom-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
acetamid 35

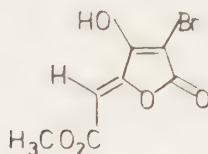


Die Herstellung erfolgt analog 33 aus 1,1g (7 mmol) 31 ⁴⁾ mit 1,2g
(7 mmol) Brom.

Gelbliche Kristalle. Schmp. 203° (Zers., aus Isopropanol). Ausb. 1,2g (75%).

$C_6H_4BrNO_4$	(234,02)
Ber.:	C 30,75 H 1,72 N 5,98 Br 34,14
Gef.:	C 31,76 H 2,00 N 5,95 Br 31,40
UV:	269, 322 nm
IR:	3400, 3220, 2600-2500, 1800, 1785, 1700, 1650 cm^{-1}
NMR (D_2O -MSCH):	9,22-8,40 (Anheb. d. Grundl., D_2O); 6,21 (s, 1H)
MS (m/e):	235/233 (M^+)

21. (Z)-(4-Brom-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
essigsäuremethylester 37

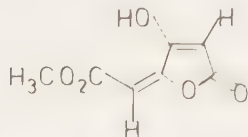


Die Herstellung erfolgt analog 33 aus 0,5g (2,9 mmol) 36¹⁾ mit 470 mg (2,9 mmol) Brom.

Gelbgefärbte Kristalle, Schmp. 175° (aus Methanol), Ausb. 540 mg (75%).

$C_7H_5BrO_5$	(249,02)		
Ber.:	C 33,76	H 2,03	Br 32,08
Gef.:	C 33,69	H 2,18	Br 32,14
UV:	260 nm		
IR:	1780, 1690, 1630 cm^{-1}		
NMR (d_6 -DMSO):	6,63 (s, 1H, D_2O); 5,75 (s, 1H); 3,75 (s, 3H)		
MS (m/e):	250/248 (M^+)		

22. (E)-(3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
essigsäuremethylester 29⁴⁾

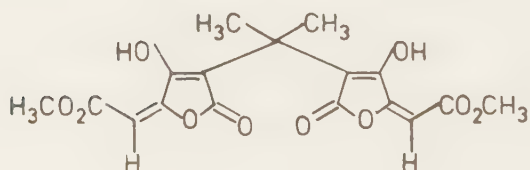


500 mg (2 mmol) 33 und 560 mg (2 mmol) Triphenylphosphin werden in einem Gemisch von 4 ml wasserfreiem Benzol und 2 ml wasserfreiem Methanol 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Benzol und Methanol werden am Rotavapor abgezogen. Durch Umkristallisieren aus Methanol wird das entstandene Triphenylphosphinoxid entfernt.

Farblose Kristalle, Schmp. 108° (aus Methanol), Ausb. 140 mg (41%).

Elementaranalyse und Spektraldaten: identisch mit Literaturangaben ⁴⁾.

23. 4,4'-Isopropyliden-bis-[(E)-(3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester] 38



360 mg (1,3 mmol) 33 werden in 20 ml wasserfreiem Aceton mit 600 mg Natriumjodid am Rückfluß 36 h erhitzt. Die Suspension färbt sich schon nach Sekunden braun. Ist die Ausgangsverbindung vollständig umgesetzt, entfernt man Aceton i. Vak. und extrahiert den Rückstand mit Chloroform.

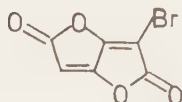
Nach Schütteln des Chloroformauszugs mit Natriumthiosulfatlösung wird das Chloroform abgedampft.

Gelbliche Kristalle, schmp. 158° (aus Methanol), Ausb. 125 mg (50%).

$C_{17}H_{16}O_{10}$	(380,32)	
Ber.:	C 53,70	H 4,24
Gef.:	C 53,50	H 4,22

UV:	275, 316 (S.) nm
IR:	2700-2500, 1780, 1690, 1635 cm ⁻¹
NMR (CDCl ₃):	12,45 (s, 2H, D ₂ O); 5,98 (s, 2H); 3,95 (s, 6H); 1,75 (s, 6H)
MS (m/e):	380 (M ⁺)

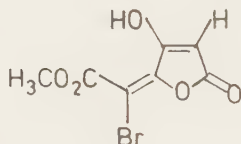
24. 3-Brom-2,5-dihydro-furo[3,2-b]furan-2,5-dion 39



9,0g (38 mmol) 32 werden in trockenem Chloroform mit einem Überschuß Thionylchlorid 2 h unter Rückfluß erhitzt.
Lösungsmittel und überschüssiges Thionylchlorid entfernt man i. Vak., der Rückstand wird in Schwefelkohlenstoff 15 min gerührt und dann abgesaugt. Durch Sublimation am Wasserstrahlvak. werden farblose Kristallnadeln erhalten, Schmp. 85° (subl.), Rohausb. 6,0g (73%).

C ₆ HBrO ₄	(216,99)
Ber.:	C 33,21 H 0,46 Br 36,82
Gef.:	C 33,35 H 0,56 Br 35,06
IR:	3120, 1840, 1650 cm ⁻¹
NMR (CDCl ₃):	5,65 (s, 1H)
MS (m/e):	218/216 (M ⁺)

25. (Z)-(3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-brom-
essigsäuremethylester 41

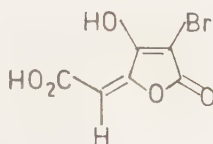
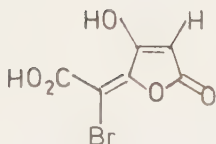


4,0g (18 mmol) 39 (Rohprodukt) werden in eine auf -60° abgekühlte Lösung von 850 mg Natrium in 50 ml wasserfreiem Methanol gestreut. Man rührt ohne weitere Kühlung ca. 20 min und säuert dann mit konz. Salzsäure an. Der Niederschlag wird abgesaugt und in Methylenchlorid gelöst, um ausgefallenes Natriumchlorid abzutrennen. Nach Trocknen der Methylenchloridlösung über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen.

Blaßgelbe Kristallplättchen, Schmp. 185° (Zers., aus Methanol),
Ausb. 2,95g (66%).

$C_7H_5BrO_5$	(249,02)			
Ber.:	C 33,76	H 2,03	Br 32,08	
Gef.:	C 33,69	H 2,05	Br 32,50	
UV:	288 nm			
IR:	3130, 2700-2500, 1780, 1685, 1595 cm^{-1}			
NMR ($CDCl_3$):	12,6 (s, 1H, D_2O); 5,62 (s, 1H); 4,10 (s, 3H)			
MS (m/e):	250/248 (M^+)			

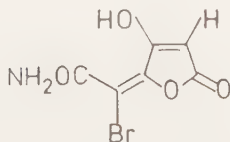
26. (Z)-(3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-bromessigsäure 42 und
(E)-(4-Brom-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
essigsäure 32 (Gemisch)



1,5g (7 mmol) 39 (Rohprodukt) werden langsam zu einer Lösung von 800 mg (14 mmol) Kaliumhydroxyd in 4 ml Wasser gegeben, die auf -5° abgekühlt wurde. Die Lösung wird filtriert und mit konz. Salzsäure angesäuert. Es scheidet sich ein hellgelber Niederschlag ab. Aus dem NMR-Spektrum geht hervor, daß ein Gemisch von 42 und 32 im Verhältnis 3:1 vorliegt.

42: NMR (d_6 -DMSO): 7,4 (s, breit, 2H, D_2O); 4,90 (s, 1H)

27. (Z)-(3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-bromacetamid 43

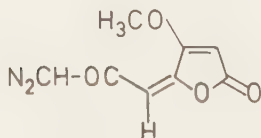


1,0g (4,5 mmol) 39 (Rohprodukt) werden bei 0° zu 4 ml 25 %igem Ammoniak gegeben. Sobald die Substanz gelöst ist, wird mit 10 %iger Salzsäure angesäuert. Der Niederschlag wird abgesaugt und mit Eiswasser gewaschen.

Hellgelbe Kristalle, Schmp. 196° (Zers., aus Isopropanol),
Ausb. 210 mg (20%).

$C_6H_4BrNO_4$	(234,02)				
Ber.:	C 30,79	H 1,72	N 5,98	Br 34,14	
Gef.:	C 30,86	H 1,78	N 5,96	Br 34,15	
UV:	294 nm				
IR:	3380, 3310, 3120, 2300, 1775, 1740, 1670, 1620 cm^{-1}				
NMR (d_6 -DMSO):	9,0-8,0 (breit, 2H); 5,62 (s, 1H)				
MS (m/e):	235/233 (M^+)				

28. 5-(3-Diazo-2-oxo-propylen)-4-methoxy-2,5-dihydro-furan-2-on 44

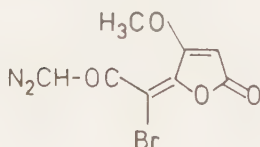


1,0g (7,2 mmol) 27 ⁴⁾ werden in 10 ml Ether und 2 ml Dimethoxyethan gelöst und mit ether. Diazomethanlösung versetzt. Nach Beendigung der N_2 -Entwicklung wird das Lösungsmittel i. Vak. eingeeengt und der Rückstand aus Ether-Tetrahydrofuran kristallisiert.

Gelbliche Kristalle, Schmp. 84° (Zers., aus Ether/Tetrahydrofuran)
Ausb. 420 mg (30%).

$C_8H_6N_2O_4$	(194,15)
Ber.:	C 49,49 H 3,11 N 14,42
Gef.:	C 49,90 H 2,99 N 14,80
UV:	267 nm
IR:	3140, 3105, 2110, 1765, 1605 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	6,05 (d, J=2Hz, 1H); 5,50 (s, 1H); 5,40 (d, J=2Hz, 1H); 3,95 (s, 3H)
MS (m/e):	194 (M^+)

29. 5-(1-Brom-3-diazo-2-oxo-propyliden)-4-methoxy-2,5-dihydro-furan-2-on 45

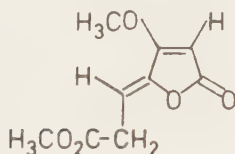


Die Herstellung erfolgt analog 44 aus 2,0g (9 mmol) 39 und ether. Diazomethanlösung.

Hellgelbe Kristalle, Schmp. 100° (Zers., aus Ether/Tetrahydrofuran)
Ausb. 370 mg (15%)

$C_8H_5BrN_2O_4$	(273,05)
Ber.:	C 35,19 H 1,84 N 10,25
Gef.:	C 35,69 H 1,97 N 9,73
UV:	265(S.), <u>290</u> nm
IR:	3120, 3035, 2120, 1775, 1605 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	5,59 (s, 1H); 5,43 (s, 1H); 3,95 (s, 3H)
MS (m/e):	274/272 (M^+)

30. (Z)-3-(3-Methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-propion-
säuremethylester 46

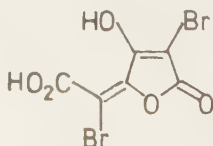


250 mg (1,2 mmol) 44 werden mit 40 mg Silberoxyd in wasserfreiem Methanol 1,5 h unter Rückfluß erhitzt. Die Suspension wird filtriert, das Methanol wird unter vermindertem Druck entfernt, und man extrahiert den Rückstand mit Ether. Die vereinigten Etherextrakte werden nach Trocknung über Natriumsulfat eingedampft.

Farblose Kristalle, Schmp. 65° (aus Methanol), Ausb. 95 mg (40%).

$C_9H_{10}O_5$	(198,18)
Ber.:	C 54,54 H 5,08
Gef.:	C 54,43 H 5,13
UV:	255 nm
IR:	3100, 1750, 1710, 1600 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	5,65 (t, J=7Hz, 1H); 5,25 (s, 1H); 3,98 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 3,40 (d, J=7Hz, 2H)
MS (m/e):	198 (M^+)

31. (Z)-(4-Brom-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
bromessigsäure 47



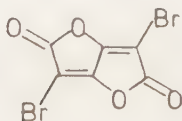
1,3g (5,6 mmol) Gemisch aus 42 und 32 (Produkt aus 39 und wässriger Kaliumhydroxydlösung) werden in Methylenchlorid suspendiert und mit 900 mg (5,6 mmol) Brom versetzt, bis keine Entfärbung mehr zu beobachten ist. Nach Entfernung des Lösungsmittels i. Vak. wird zweimal aus Wasser umkristallisiert.

Gelbliche Kristallnadeln, Schmp. 200° (Zers., aus Wasser),

Ausb. 440 mg (25%).

$C_6H_2Br_2O_5$	(313,90)
Ber.:	C 22,95 H 0,64 Br 50,90
Gef.:	C 22,11 H 1,26 Br 46,42
UV:	<u>279</u> , 330 nm
IR:	3600-3200, 1760, 1650, 1580 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	4,4-2,8 (Anhebung d. Grundl., D_2O)
MS (m/e):	316/314/312 (M^+)

32. 3,6-Dibrom-2,5-dihydro-furo [3,2-b] furan-2,5-dion 48

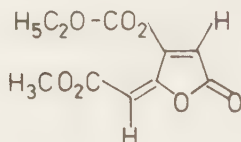


Die Herstellung erfolgt analog 39 aus 1,0g (3 mmol) 47 .

Durch Sublimation im Wasserstrahlvak. bei 145° werden farblose Kristallnadeln erhalten, Ausb. 470 mg (50%).

$C_6Br_2O_4$	(295,89)
Ber.:	C 24,35 Br 54,01
Gef.:	C 24,25 Br 53,90
IR:	1840, 1660 cm^{-1}
MS (m/e):	298/296/294 (M^+)

33. (E)-(3-Ethoxycarbonyloxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
essigsäuremethylester 49

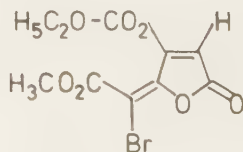


1,0 g (6 mmol) 29 ⁴⁾ werden in Tetrahydrofuran mit 606 mg (6 mmol) Triethylamin und 660 mg (6 mmol) Chlorameisensäureethylester auf 60° erhitzt. Nach 20 min wird Tetrahydrofuran abdestilliert, der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonat-lösung gewaschen. Die Methylenchloridlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt.

Farblose Kristallnadeln, Schmp. 72° (aus Methanol), Ausb. 1,3g (90%).

$C_{10}H_{10}O_7$	(242,20)
Ber.:	C 49,58 H 4,17
Gef.:	C 49,73 H 4,09
UV:	274 nm
IR:	3150, 3060, 1800, 1770, 1720, 1660, 1610 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	6,40 (d, J=2Hz, 1H); 6,05 (d, J=2Hz, 1H); 4,40 (q, J=7Hz, 2H); 3,80 (s, 3H); 1,43 (t, J=7Hz, 3H)
MS (m/e):	242 (M^+)

34. (Z)-(3-Ethoxycarbonyloxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-brom-
essigsäuremethylester 50

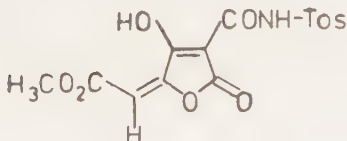


Die Herstellung erfolgt analog 49 aus 1,0g (4 mmol) 41, 404 mg (4 mmol) Triethylamin und 440 mg (4 mmol) Chlorameisensäureethylester in Tetrahydrofuran.

Farblose Kristalle, Schmp. 89° (aus Methanol), Ausb. 810 mg (63%).

$C_{10}H_9BrO_7$	(321,09)			
Ber.:	C 37,40	H 2,82	Br 24,85	
Gef.:	C 37,13	H 2,76	Br 24,94	
UV:	292 nm			
IR:	3150, 1800, 1770, 1725, 1605 cm^{-1}			
NMR ($CDCl_3$):	6,42 (s,1H); 4,40 (q,J=7Hz,2H); 3,90 (s,3H);			
	1,40 (t,J=7Hz,3H)			
MS (m/e):	322/320 (M^+)			

35. (E)-(3-Hydroxy-5-oxo-4-tosylcarbamoyl-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 51



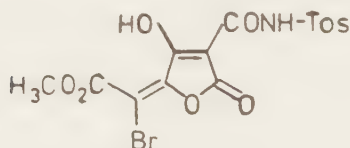
Die Herstellung erfolgt analog 13 aus 1,0g (6 mmol) 29⁴⁾, 1,28g (12 mmol) Triethylamin und 1,2g (6 mmol) Tosylisocyanat.

Farblose Kristalle, Schmp. 219° (Zers., aus Acetonitril), Ausb. 1,76g (80%).

$C_{15}H_{13}NO_8S$	(367,34)			
Ber.:	C 49,04	H 3,56	N 3,81	S 8,72
Gef.:	C 49,11	H 3,60	N 3,83	S 8,77
UV:	<u>243</u> , 305 nm			

IR: 3250, 1765, 1700, 1635, 1570 cm^{-1}
 NMR (d_6 -DMSO): 11,50 (Anhebung d. Grundl., 1H, D_2O); 9,30 (s, breit, 1H, D_2O); 7,97 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H); 7,50 (d, $J=8\text{Hz}$, 2H); 5,90 (s, 1H); 3,75 (s, 3H); 2,41 (s, 3H)
 MS (m/e): 367 (M^+)

36. (Z)-(3-Hydroxy-5-oxo-4-tosylcarbamoyl-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-bromessigsäuremethylester 52



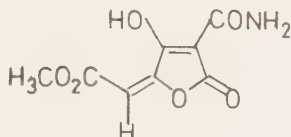
Die Herstellung erfolgt analog 13 aus 1,2g (4,8 mmol) 41, 1,06g (10 mmol) Triethylamin und 950 mg (5 mmol) Tosylisocyanat.

Nach Entfernung des Tetrahydrofurans wird der Rückstand mit 10 %iger Salzsäure erhitzt und dann abgesaugt.

Gelbliche Kristalle, Schmp. 195° (Zers., aus Acetonitril), Ausb. 1,37g (64%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrNO}_8\text{S}$ (446,25)
 Ber.: C 40,37 H 2,71 N 3,13 Br 17,89 S 7,18
 Gef.: C 40,14 H 2,79 N 3,22 Br 16,89 S 6,86
 UV: 233, 284 nm
 IR: 3250, 2600-2200, 1765, 1695, 1595 cm^{-1}
 NMR (d_6 -DMSO): 10,80 (Anhebung d. Grundl., 1H, D_2O); 7,85 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H); 7,40 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H); 6,05 (s, breit, 1H, D_2O); 3,80 (s, 3H); 2,40 (s, 3H)
 MS (m/e): 447/445 (M^+)

37. (E)-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
essigsäuremethylester 53

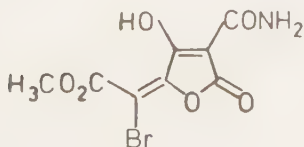


Die Herstellung erfolgt analog 14 aus 1,0g (2,6 mmol) 51 und konz. Schwefelsäure.

Farblose Kristalle, Schmp. 200° (Zers., aus Methanol/Ethylacetat), Ausb. 390 mg (70%).

$C_8H_7NO_6$	(213,16)
Ber.:	C 45,06 H 3,28 N 6,57
Gef.:	C 44,89 H 3,33 N 6,53
UV:	225, <u>257</u> nm
IR:	3400, 3190, 2500-2100, 1780, 1650, 1630, 1580 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO/ $CDCl_3$):	7,75 (s, breit, 3H, D_2O); 6,05 (s, 1H); 3,81 (s, 3H)
MS (m/e):	213 (M^+)

38. (Z)-(4-Carbamoyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
bromessigsäuremethylester 54



Die Herstellung erfolgt analog 14 aus 500 mg (1,1 mmol) 52 und konz. Schwefelsäure.

Farblose Kristalle, Schmp. 204° (Zers., aus Methanol/Ethylacetat), Ausb. 225 mg (70%).

$C_8H_5BrNO_5$

(292,06)

Ber.: C 32,84 H 2,06 Br 27,25 N 4,77

Gef.: C 33,05 H 2,12 Br 27,18 N 4,78

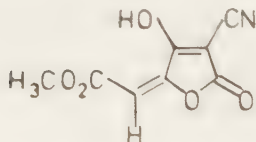
UV: 225, 245, 270 nm

IR: 3440, 3310, 3190, 2800-2200, 1810, 1760, 1730, 1690, 1640 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 7,10 (s, breit, 2H, D_2O); 3,72 (s, 3H);

MS (m/e): 293/291 (M^+)

39. (E)-(4-Cyano-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 55



1,0g (4,7 mmol) 53 werden in 10 ml Phosphoroxychlorid 0,5 h unter Rückfluß erhitzt. Phosphoroxychlorid wird bei vermindertem Druck entfernt. Farblose Kristalle, Schmp. 135° (aus Methanol), Ausb. 460 mg (50%).

$C_8H_5NO_5$

(195,14)

Ber.: C 49,24 H 2,58 N 7,17

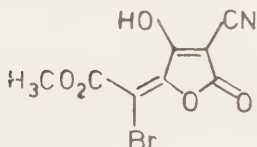
Gef.: C 49,15 H 2,61 N 7,21

UV: 215, 250, 307 nm

IR: 2250, 1790, 1650, 1640 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): 11,80 (s, 1H, D_2O); 6,00 (s, 1H); 3,85 (s, 3H)
 MS (m/e): 195 (M^+)

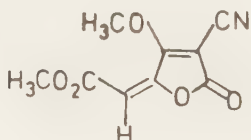
40. (Z)-(4-Cyano-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
 bromessigsäuremethylester 56



Die Herstellung erfolgt analog 55 aus 500 mg (1,7 mmol) 54. Der Rückstand wird in Methylenchlorid aufgenommen, man wäscht mit Natriumchloridlösung, trocknet die organ. Phase über Natriumsulfat und engt ein. Blaßgelbe Kristallplättchen, Schmp. 163° (aus Methanol/Diisopropylether), Ausb. 230 mg (50%).

$C_8H_4BrNO_5$ (274,04)
 Ber.: C 34,97 H 1,46 Br 29,08 N 5,09
 Gef.: C 35,10 H 1,52 Br 29,02 N 5,02
 UV: 251, 266 (S.), 303 (S.) nm
 IR: 2300-2100, 2240, 1805, 1795, 1680, 1590 cm^{-1}
 NMR (d_6 -DMSO): 8,30 (s, 1H, D_2O); 3,75 (s, 3H)
 MS (m/e): 275/273 (M^+)

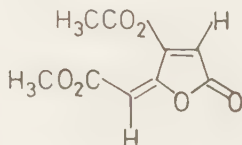
41. (E)-(4-Cyano-3-methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
essigsäuremethylester 57



500 mg (2,5 mmol) 55 werden mit einem Überschuß ether. Diazomethanlösung versetzt. Nach Beendigung der Reaktion wird der Ether abgedampft. Farblose Kristalle, Schmp. 80° (aus Methanol), Ausb. 420 mg (80%).

$C_9H_7NO_5$	(209,17)			
Ber.:	C 51,68	H 3,37	N 6,69	
Ger.:	C 51,52	H 3,39	N 6,65	
UV:	274 nm			
IR:	2240, 1780, 1740 1620 cm^{-1}			
NMR ($CDCl_3$):	6,29 (s,1H); 4,55 (s,3H); 3,88 (s,3H)			
MS (m/e):	209 (M^+)			

42. (E)-(3-Acetoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essig-
säuremethylester 58

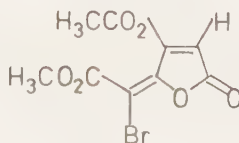


Die Herstellung erfolgt analog 49 aus 1,0g (6 mmol) 29 ⁴⁾, 606 mg (6 mmol) Triethylamin und 520 mg (6 mmol) Acetylchlorid in Tetrahydrofuran.

Farblose Kristalle, Schmp. 90° (aus Methanol), Ausb. 1,0g (85%).

$C_9H_8O_6$	(212,17)
Ber.:	C 50,94 H 3,80
Gef.:	C 50,68 H 3,74
UV:	276 nm
IR:	3135, 1790, 1730, 1650, 1590 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	6,35 (d, J=2Hz, 1H); 6,00 (d, J=2Hz, 1H); 3,75 (s, 3H); 2,33 (s, 3H)
MS (m/e):	212 (M^+)

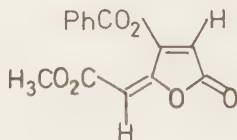
43. (Z)-(3-Acetoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-bromessig-säuremethylester 59



Die Herstellung erfolgt analog 49 aus 1,0g (4 mmol) 41, 440 mg (4 mmol) Triethylamin und 340 mg (4 mmol) Acetylchlorid in Tetrahydrofuran. Farblose Kristalle, Schmp. 132° (aus Methanol), Ausb. 873 mg (75%).

$C_9H_7BrO_6$	(291,06)
Ber.:	C 37,13 H 2,34 Br 27,40
Gef.:	C 36,91 H 2,31 Br 27,40
UV:	291 nm
IR:	3140, 1790, 1725, 1610 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	6,50 (s, 1H); 3,95 (s, 3H); 2,34 (s, 3H)
MS (m/e):	292/290 (M^+)

44. (E)-(3-Benzoyloxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essig-
säuremethylester 60

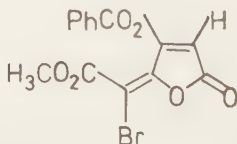


Die Herstellung erfolgt analog 49 aus 1,0g (6 mmol) 29 ⁴⁾, 660 mg (6,6 mmol) Triethylamin und 840 mg (6 mmol) Benzoylchlorid in Tetrahydrofuran.

Farblose Kristalle, Schmp. 93° (aus Methanol), Ausb. 106 mg (65%).

$C_{14}H_{10}O_6$	(274,24)
Ber.:	C 61,31 H 3,68
Gef.:	C 61,01 H 3,63
UV:	240, <u>273</u> nm
IR:	3140, 1790, 1770, 1755, 1730, 1660, 1590 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	8,4-7,4 (m,5H); 6,65 (d,J=2Hz,1H); 6,10 (d,J=2Hz,1H); 3,75 (s,3H)
MS (m/e):	274 (M^+)

45. (Z)-(3-Benzoyloxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-bromessig-
säuremethylester 61

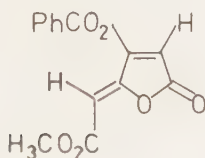


Die Herstellung erfolgt analog 49 aus 1,0g (4 mmol) 41, 440 mg (4,4 mmol) Triethylamin und 616 mg (4,4 mmol) Benzoylchlorid in Tetrahydrofuran.

Farblose Kristalle, Schmp. 120° (aus Methanol), Ausb. 708 mg (70%).

$C_{14}H_9BrO_6$	(353,14)
Ber.:	C 47,61 H 2,56 Br 22,61
Gef.:	C 47,41 H 2,62 Br 22,52
UV:	262, <u>294</u> nm
IR:	3140, 2950, 1790, 1765, 1730, 1590 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	8,25-7,30 (m,5H); 6,62 (s,1H); 3,81 (s,3H)
MS (m/e):	354/352 (M^+)

46. (Z)-(3-Benzoyloxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
essigsäuremethylester 62

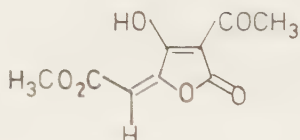


- a) 270 mg (1 mmol) 60 werden in Methylenchlorid mit 160 mg (1 mmol) Brom 6 h gerührt. Das Methylenchlorid wird i. Vak. abdestilliert.
- b) Die Herstellung erfolgt analog 49 aus 170 mg (1 mmol) 36 ¹⁾, 110 mg (1,1 mmol) Triethylamin und 155 mg (1,1 mmol) Benzoylchlorid in Tetrahydrofuran.

Farblose Kristalle, Schmp. 155° (aus Methanol), Ausb. 180 mg (70%).

$C_{14}H_{10}O_6$	(274,24)
Ber.:	C 61,31 H 3,68
Gef.:	C 61,36 H 3,64
UV:	247 nm
IR:	3160, 1790, 1760, 1700, 1600, 1585 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	8,22-7,50 (m,5H); 6,60 (s,1H); 5,85 (s,1H); 3,87 (s,3H)
MS (m/e):	274 (M^+)

47. (E)-(4-Acetyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
essigsäuremethylester 63



3,0g (18 mmol) 29⁴⁾, 1,41g (18 mmol) Acetylchlorid und 4 ml Zinn(IV)-chlorid werden 3 h bei 90° gehalten. Nach dem Erkalten wird 4N-Salzsäure zugefügt und sofort mit Methylenchlorid ausgeschüttelt.

Die Methylenchloridphase wird mit Natriumhydrogencarbonat-Lsg. extrahiert, nach dem Ansäuern der wässrigen Phase und Ausschütteln mit Methylenchlorid wird die organische Lösung über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt.

Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 158° (aus Methanol), Ausb. 1,94g (51%).

C₉H₈O₆

(212,17)

Ber.:

C 50,94 H 3,80

Gef.:

C 50,95 H 3,83

UV:

268, 300 (s.) nm

IR:

3060, 2600-2400, 1780, 1685, 1650, 1620, 1575 cm⁻¹

NMR (CDCl₃):

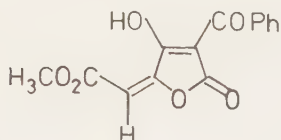
10,0-8,0 (Anhebung d. Grundl., 1H, D₂O);

6,18 (s, 1H); 3,98 (s, 3H); 2,53 (s, 3H)

MS (m/e):

212 (M⁺)

48. (E)-(4-Benzoyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
essigsäuremethylester 64

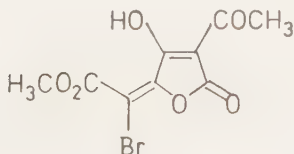


Die Herstellung erfolgt analog 63 aus 3,0g (18 mmol) 29 ⁴⁾, 2,5g (18 mmol) Benzoylchlorid und 4 ml Zinn(IV)-chlorid.

Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 157° (aus Methanol), Ausb. 1,8g (38%).

$C_{14}H_{10}O_6$	(274,24)
Ber.:	C 61,31 H 3,68
Gef.:	C 60,83 H 3,73
UV:	<u>279</u> , 322 (s.) nm
IR:	3060, 2500-2300, 1795, 1680, 1650, 1635, 1575 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	8,0-7,4 (m, 5H); 6,20 (s, 1H); 3,98 (s, 3H)
MS (m/e):	274 (M^+)

49. (Z)-(4-Acetyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
bromessigsäuremethylester 65

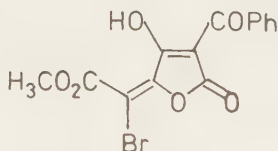


Die Herstellung erfolgt analog 63 aus 2,0g (8 mmol) 41 , 630 mg (8 mmol) Acetylchlorid und 3 ml Zinn(IV)-chlorid.

Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 156° (aus Methanol), Ausb. 1,65g (71%).

$C_9H_7BrO_6$	(291,06)		
Ber.:	C 37,13	H 2,43	Br 27,40
Gef.:	C 36,84	H 2,44	Br 27,46
UV:	<u>260</u> , 300 (S.) nm		
IR:	2600-2400, 1780, 1685, 1585, 1575 cm^{-1}		
NMR ($CDCl_3$):	8,40 (s,breit,1H, D_2O); 3,97 (s,3H); 2,59 (s,3H)		
MS (m/e):	292/290 (M^+)		

50. (Z)-(4-Benzoyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-bromessigsäuremethylester 66

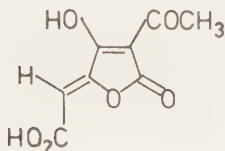


Die Herstellung erfolgt analog 63 aus 2,0g (8 mmol) 41 , 1,09g (8 mmol) Benzoylchlorid und 4 ml Zinn(IV)-chlorid.

Blaßgelbe Kristallnadeln, Schmp. 154° (aus Methanol), Ausb. 1,7g (59%).

$C_{14}H_9BrO_6$	(353,13)		
Ber.:	C 47,41	H 2,57	Br 22,62
Gef.:	C 47,55	H 2,65	Br 23,20
UV:	<u>282</u> , 320 (S.) nm		
IR:	2500-2200, 1790, 1660, 1635, 1585, 1560 cm^{-1}		
NMR ($CDCl_3$):	9,05 (s,1H, D_2O); 8,4-7,5 (m,5H); 4,00 (s,3H)		
MS (m/e):	354/352 (M^+)		

51. (Z)-(4-Acetyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
essigsäure 67

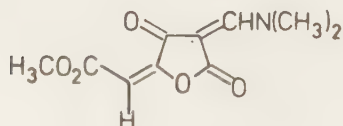


1,27g (8 mmol) 28 ⁴⁾ werden mit 706 mg (9 mmol) Acetylchlorid und 4 ml Zinn(IV)-chlorid 2 h auf 80° erhitzt. Unter Kühlung werden 20 ml 4N-Salzsäure zugefügt und mit Ethylacetat mehrmals extrahiert. Nach Trocknen der Lösung über Natriumsulfat wird das Ethylacetat i. Vak. entfernt.

Bräunlich gefärbte Kristalle, Schmp. 188° (Zers., aus Wasser),
Ausb. 1,3g (86%).

$C_8H_6O_6$	(198,14)
Ber.:	C 48,43 H 3,05
Gef.:	C 48,00 H 3,47
UV:	<u>262</u> , 320 nm
IR:	3600-3300, 2600-2400, 1775, 1680, 1635 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	6,85 (s,breit,2H, D_2O); 5,75 (s,1H); 2,30 (s,3H)
MS (m/e):	198 (M^+)

52. (E)-(4-Dimethylaminomethylen-3,5-dioxo-tetrahydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 68



2,0g (12 mmol) 29⁴⁾ werden mit 1,41g (12 mmol) Dimethylformamid-dimethylacetal in Dioxan 15 min erhitzt.

Das Lösungsmittel wird i. Vak. abgezogen.

Farblose Kristalle, Schmp. 153° (aus Methanol), Ausb. 2,1g (81%).

C₁₀H₁₁N₂O₅

(223,21)

Ber.:

C 53,85 H 4,96 N 6,27

Gef.:

C 53,33 H 4,93 N 6,20

UV:

264, 322 nm

IR:

3500-3300, 2940, 1750, 1720, 1690, 1630 nm

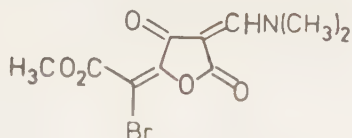
NMR (CDCl₃):

7,58 (s,1H); 5,80 (s,1H); 3,85 (d,J=2Hz,6H);
3,49 (s,3H)

MS (m/e):

223 (M⁺)

53. (Z)-(4-Dimethylaminomethylen-3,5-dioxo-tetrahydro-furan-2-yliden)-bromessigsäuremethylester 69



1,0g (4 mmol) 41 werden mit 680 mg (4 mmol) Dimethylformamiddimethylacetal und 2 ml Dioxan bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt.

Gelbliche Kristalle, Schmp. 165° (aus Ethylacetat), Ausb. 830 mg (68%).

$C_{10}H_{10}BrNO_5$

(304,11)

Ber.:

C 39,49 H 3,31 Br 26,29 N 4,61

Gef.:

C 39,51 H 3,26 Br 26,35 N 4,72

UV:

225,267, 323 nm

IR:

1770, 1715, 1690, 1625 cm^{-1}

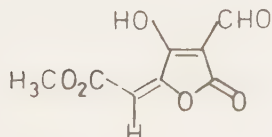
NMR ($CDCl_3$):

7,50 (s, 1H); 3,91 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 3,45 (s, 3H)

MS (m/e):

305/303 (M^+)

54. (E)-(4-Formyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 70

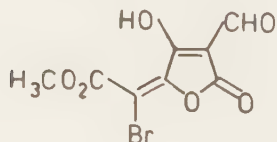


400 mg (1,8 mmol) 68 werden mit 2 ml Methanol versetzt und mit der äquivalenten Menge 2N-Natronlauge hydrolysiert. Der gebildete Niederschlag (Salz von 70) wird abgesaugt. Man schüttelt unter Ansäuern mit verd. Salzsäure mit Chloroform aus und entfernt, nach Trocknen über Natriumsulfat, das Lösungsmittel.

Farblose Kristalle, Schmp. 158° (Zers., aus Methanol/Diisopropylether), Ausb. 150 mg (40%).

$C_8H_6O_6$	(198,14)
Ber.:	C 48,49 H 3,05
Gef.:	C 48,70 H 3,37
UV:	272 nm
IR:	1790, 1780, 1690, 1660, 1630 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	8,80 (s, 1H); 6,32 (s, 1H); 4,02 (s, 3H)
MS (m/e):	198 (M^+)

55. (Z)-(4-Formyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-bromessigsäuremethylester 71

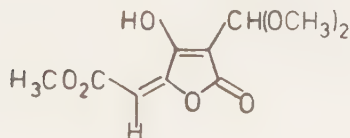


640 mg (2 mmol) 69 werden in wenig Ethanol suspendiert und mit 2 ml 1N-Natronlauge versetzt. Es entsteht eine Lösung, die mit 2N-Salzsäure angesäuert und mit Methylenechlorid ausgeschüttelt wird. Nach Trocknen des Methylenechloridextraktes wird einrotiert.

Gelbliche Kristalle, Schmp. 185° (aus Methanol), Ausb. 220 mg (40%).

$C_8H_5BrO_6$	(277,04)
Ber.:	C 34,68 H 1,81 Br 28,77
Gef.:	C 34,62 H 1,90 Br 28,80
UV:	256, 294 nm
IR:	3600-3400, 2600-2400, 1790, 1705, 1600, 1580 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	9,08 (s,breit,1H); 6,80 (s,1H, D_2O); 3,75 (s,3H)
MS (m/e):	278/276 (M^+)

56. (E)-(4-Dimethoxymethyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
essigsäuremethylester 72

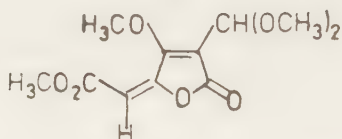


1,0g (5,8 mmol) 29⁴⁾ werden in 5 ml ortho-Ameisensäuretrimethylester
1 h auf 90° erhitzt. Überschüssiger ortho-Ester wird am Rotavapor
abgezogen.

Gelbliche Kristalle, Schmp. 92° (aus Methanol), Ausb. 850 mg (60%).

$C_{10}H_{12}O_7$	(244,21)
Ber.:	C 49,18 H 4,53
Gef.:	C 49,98 H 3,67
UV:	267 nm
IR:	2800-2400, 1800, 1700, 1640, 1590 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	13,00 (s,1H, D_2O); 6,05 (s,1H); 5,30 (s,1H); 3,95 (s,3H); 3,42 (s,6H)
MS (m/e):	244 (M^+)

57. (E)-(4-Dimethoxymethyl-3-methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 73



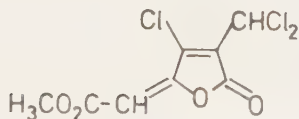
a) 1,0g (4,1 mmol) 72 werden mit ether. Diazomethanlösung und einigen Tropfen Methanol versetzt. Nach Beendigung der Reaktion wird der Ether abgedampft. Der ölige Rückstand beginnt alsbald zu kristallisieren.

b) 1,0g (5 mmol) 70 werden mit ether. Diazomethanlösung unter Zusatz von Methanol umgesetzt. Der Ether wird abgezogen.

Farblose Kristalle, Schmp. 58° (aus Methanol), Ausb. 840 mg (80%).

$C_{11}H_{14}O_7$	(258,53)
Ber.:	C 51,13 H 5,46
Gef.:	C 51,64 H 4,97
UV:	262 nm
IR:	1765, 1725, 1670, 1620 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	6,00 (s,1H); 5,10 (s,1H); 4,29 (s,3H); 3,78 (s,3H); 3,34 (s,6H)
MS (m/e):	258 (M^+)

58. (3-Chlor-4-dichlormethyl-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
essigsäuremethylester 74

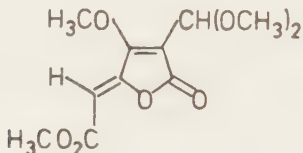


360 mg (1,8 mmol) 70 werden 45 min in 2 ml Thionylchlorid und 2 Tropfen Dimethylformamid unter Rückfluß erhitzt. Nach Abzug des Thionylchlorids wird der Rückstand über Kieselgelsäule mit Methylenchlorid als Elutionsmittel gereinigt.

Farblose Kristallplättchen, Schmp. 126° (aus Methanol), Ausb. 283 mg (58%).

$C_8H_5Cl_3O_4$	(271,49)
Ber.:	C 35,39 H 1,85 Cl 39,14
Gef.:	C 35,61 H 1,87 Cl 39,12
UV:	277 nm
IR:	3000, 1830, 1800, 1715, 1665, 1610 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	6,61 (s,1H); 5,90 (s,1H); 3,85 (s,3H)
MS (m/e):	273/271 (M^+)

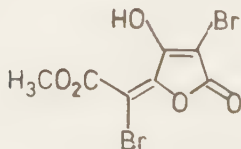
59. (Z)-(4-Dimethoxymethylen-3-methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 75



260 mg (1 mmol) 73 wird mit äquimolarer Menge N-Bromsuccinimid in Tetrachlorkohlenstoff bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand wird über eine Silicagel-Säule mit dem Laufmittel: Chloroform aufgetrennt.
Viskose Flüssigkeit, Ausb. 180 mg (60%).

$C_{11}H_{14}O_7$ (258,23)
NMR ($CDCl_3$): 5,72 (s,1H); 5,12 (s,1H); 4,33 (s,3H);
3,79 (s,3H); 3,55 (s,6H)
vgl. Spektren von 73

60. (Z)-(4-Brom-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-brom-essigsäuremethylester 76

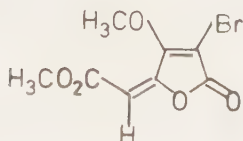


Die Herstellung erfolgt analog 33 aus 2,5g (10 mmol) 41 und 1,7g (10 mmol) Brom.

Blaßgelbe Kristalle, Schmp. 187° (aus Methanol), Ausb. 2,6g (80%).

$C_7H_4BrO_5$	(327,93)
Ber.:	C 25,63 H 1,22 Br 48,58
Gef.:	C 25,60 H 1,29 Br 48,62
UV:	297 nm
IR:	2600-2400, 1790, 1760, 1685, 1600 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	12,80 (s,1H, D_2O); 4,05 (s,3H)
MS (m/e):	329/327 (M^+)

61. (E)-(4-Brom-3-Methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
essigsäuremethylester 77

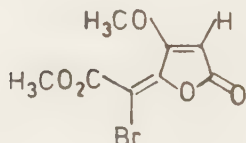


Die Herstellung erfolgt analog 57 aus 1,0g (4 mmol) 33 und ether.
Diazomethanolösung.

Farblose Kristalle, Schmp. 80° (aus Methanol), Ausb. 840 mg (80%).

$C_8H_7BrO_5$	(263,05)
Ber.:	C 36,52 H 2,68 Br 30,37
Gef.:	C 36,64 H 2,63 Br 30,35
UV:	268 nm
IR:	1785, 1730, 1615 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	5,98 (s,1H); 4,40 (s,3H); 3,78 (s,3H)
MS (m/e):	264/262 (M^+)

62. (Z)-(3-Methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-brom-essigsäuremethylester 78

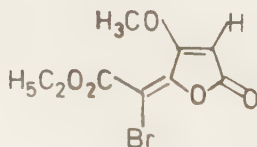


Die Herstellung erfolgt analog 57 aus 1,0g (4 mmol) 41 und ether. Diazomethanlösung.

Farblose Kristalle, Schmp. 129° (aus Methanol), Ausb. 880 mg (84%).

$C_8H_7BrO_5$	(263,05)
Ber.:	C 36,52 H 2,68 Br 30,37
Gef.:	C 36,48 H 2,69 Br 30,18
UV:	284 nm
IR:	3120, 1800, 1725, 1610 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	5,41 (s, 1H); 3,98 (s, 3H); 3,89 (s, 3H)
MS (m/e):	264/262 (M^+)

63. (E)-(4-Brom-3-methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäureethylester 79

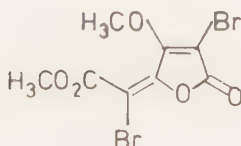


Die Herstellung erfolgt analog 57 aus 1,0g (3,8 mmol) 34 und ether. Diazomethanlösung.

Farblose Kristallnadeln, Schmp. 79° (aus Methanol), Ausb. 880 mg (80%).

$C_8H_9BrO_5$	(277,08)		
Ber.:	C 39,01	H 3,26	Br 28,76
Gef.:	C 38,83	H 3,21	Br 28,77
UV:	266 nm		
IR:	1780, 1715, 1650, 1605 cm^{-1}		
NMR ($CDCl_3$):	5,95 (s, 1H); 4,40 (s, 3H); 4,25 (q, J=7Hz, 2H); 1,35 (t, J=7Hz, 3H)		
MS (m/e):	278/276 (M^+)		

64. (Z)-(4-Brom-3-methoxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-bromessigsäuremethylester 80

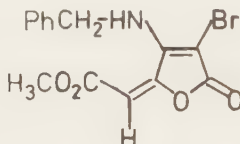


Die Herstellung erfolgt analog 57 aus 1,0g (3 mmol) 76 und ether. Diazomethanlösung.

Farblose Kristallnadeln, Schmp. 101° (aus Methanol), Ausb. 820 mg (80%).

$C_8H_6Br_2O_5$	(341,96)		
Ber.:	C 28,09	H 1,76	Br 46,66
Gef.:	C 28,11	H 1,74	Br 46,67
UV:	290 nm		
IR:	1780, 1730, 1610 cm^{-1}		
NMR ($CDCl_3$):	4,35 (s, 3H); 3,85 (s, 3H)		
MS (m/e):	344/342/340 (M^+)		

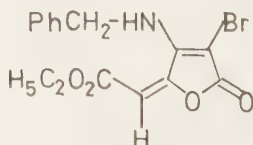
65. (E)-(3-Benzylamino-4-brom-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 81



263 mg (1 mmol) 77 werden in wenig Methanol suspendiert und mit 107 mg (1 mmol) Benzylamin in 5 ml Methanol tropfenweise versetzt. Die Ausgangsverbindung geht in Lösung und 81 fällt in gelben Nadeln aus. Schmp. 102° (aus Methanol), Ausb. 250 mg (75%).

$C_{14}H_{12}BrNO_4$	(338,18)			
Ber.:	C 49,70	H 3,56	Br 23,57	N 4,13
Gef.:	C 49,66	H 3,56	Br 23,51	N 4,19
UV:	269, 371 nm			
IR:	1760, 1690, 1610 cm^{-1}			
NMR ($CDCl_3$):	9,70 (s,breit,1H); 7,35 (s,5H); 5,97 (s,1H); 5,05 (d,2H); 3,75 (s,3H)			
MS (m/e):	339/337 (M^+)			

66. (E)-(3-Benzylamino-4-brom-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäureethylester 82

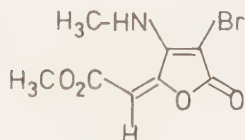


Die Herstellung erfolgt analog 81 aus 500 mg (1,8 mmol) 79 und 200 mg (1,8 mmol) Benzylamin.

Gelbe Kristalle, Schmp. 99° (aus Ethanol), Ausb. 250 mg (40%).

$C_{15}H_{14}BrNO_4$	(352,20)
Ber.:	C 51,15 H 3,99 Br 22,60 N 3,96
Gef.:	C 51,24 H 3,88 Br 22,56 N 3,96
UV:	<u>269</u> , 370 nm
IR:	1760, 1680, 1640, 1610 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	9,80 (s,breit,1H); 7,38 (s,5H); 6,00 (s,1H); 5,05 (d,2H); 4,20 (q,J=7Hz,2H); 1,30 (t,J=7Hz,3H)
MS (m/e):	353/351 (M^+)

67. (E)-(4-Brom-3-methylamino-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 83



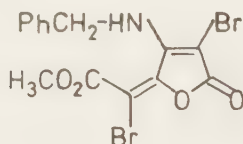
Die Herstellung erfolgt analog 81 aus 260 mg (1 mmol) 77 und 128 mg einer 33 %igen ethanolischen Methylaminlösung.

Gelbe Kristallnadeln, Schmp. 120° (aus Methanol), Ausb. 52 mg (20%).

$C_8H_8BrNO_4$	(262,07)
Ber.:	C 36,61 H 3,07 Br 30,44 N 5,33
Gef.:	C 36,66 H 2,98 Br 30,39 N 5,33
UV:	<u>270</u> , 372 nm
IR:	1765, 1690, 1620 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	9,30 (s,breit,1H); 5,98 (s,1H); 3,85 (s,3H); 3,40 (d,J=5Hz,3H)

MS (m/e): 263/261 (M^+)

68. (Z)-(3-Benzylamino-4-brom-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
bromessigsäuremethylester 84



Die Herstellung erfolgt analog 81 aus 500 mg (1,5 mmol) 80 und 160 mg (1,5 mmol) Benzylamin bei sehr langsamer Zugabe des Amins. Gelbe Kristalle, Schmp. 146° (aus Methanol), Ausb. 250 mg (40%).

$C_{14}H_{11}Br_2NO_4$

(417,08)

Ber.:

C 40,19 H 2,65 Br 38,19 N 3,34

Ger.:

C 40,06 H 2,58 Br 38,05 N 3,35

UV:

296, 379 nm

IR:

1765, 1685, 1605, 1575 cm^{-1}

NMR ($CDCl_3$):

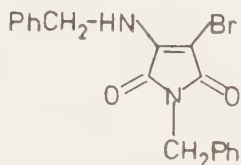
9,50 (s, breit, 1H); 7,40 (s, 5H);

5,10 (d, J=6Hz, 2H); 3,95 (s, 3H)

MS (m/e):

419/417/415 (M^+)

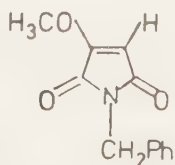
69. 1-Benzyl-3-benzylamino-4-brom-pyrrolin-2,5-dion 85



500 mg (1,5 mmol) 80 werden unter langsamem Zutropfen von 480 mg (4,5 mmol) Benzylamin in Methanol 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Methanol wird i. Vak. entfernt und der Rückstand über eine Kieselgelsäule gereinigt. Laufmittel: Methylenchlorid
Gelbe Kristalle, Schmp. 109° (aus Methanol), Ausb. 220 mg (40%).

$C_{18}H_{15}BrN_2O_2$	(371,24)				
Ber.:	C 58,20	H 4,06	Br 24,49	N 7,53	
Gef.:	C 58,13	H 4,15	Br 24,19	N 7,53	
UV:	213, 240, 421 nm				
IR:	3260, 1760, 1720, 1710, 1680, 1640 cm^{-1}				
NMR ($CDCl_3$):	7,44 (s, 10H); 5,70 (s, breit, 1H, D_2O); 4,90 (d, $J=6Hz$, 2H); 4,70 (s, 2H)				
MS (m/e):	372/270 (M^+)				

70. 1-Benzyl-3-methoxy-pyrrolin-2,5-dion 86 ^{56a)}

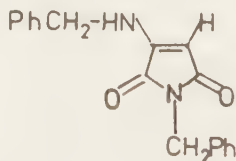


1,2g (5 mmol) 2-Methoxy-maleinsäure-1-benzylamid ^{56a)} werden in 5 ml Thionylchlorid 2 h auf 90° erhitzt. Das Säurechlorid wird am Rotavapor entfernt.

Farblose Kristalle, Schmp. 65° (aus Diisopropylether/Isopropanol), Ausb. 0,76g (75%).

$C_{12}H_{11}NO_3$	(217,22)
Ber.:	C 66,36 H 5,10 N 6,44
Gef.:	C 66,41 H 5,10 N 6,52
IR:	3090, 2930, 1700, 1640, 1610 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	7,28 (s,5H); 4,60 (s,2H); 3,90 (s,3H)
MS (m/e):	217 (M^+)

71. 1-Benzyl-3-benzylamino-pyrrolin-2,5-dion 87



a) Die Herstellung erfolgt analog 81 aus 150 mg (0,57 mmol) 78 und 181 mg (1,7 mmol) Benzylamin in Methanol. Ausb. 61mg (37 %).

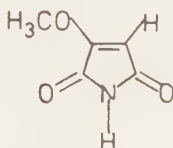
b) 650 mg (3 mmol) 86 ^{56a)} werden mit 321 mg (3 mmol) Benzylamin in Methanol 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Ist die Ausgangsverbindung umgesetzt, wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit Methylenchlorid als Elutionsmittel über eine Kieselgelsäule gereinigt. Ausb. 350mg (45%).

Gelbe Kristalle, Schmp. 160° (aus Methanol).

$C_{18}H_{16}N_2O_2$	(292,34)
Ber.:	C 73,95 H 5,51 N 9,57
Gef.:	C 74,05 H 5,56 N 9,44
UV:	<u>214</u> , 241, 363 nm

IR: 3330, 3260, 1750, 1690, 1650, 1610 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3): 7,35 (s, 10H); 5,80 (s, breit, 1H); 4,90 (s, 1H);
 4,65 (s, 2H); 4,35 (d, J=5Hz, 2H)
 MS (m/e): 292 (M^+)

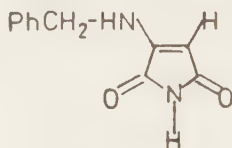
72. 3-Methoxy-pyrrolin-2,5-dion 88 ^{56b)}



2,0g (15 mmol) Methoxy-maleinsäureanhydrid werden mit 1,2g (15 mmol) Ammoniumacetat in wenig Eisessig 2 h unter Rückfluß erhitzt. Durch langsames Abkühlen erhält man farblose Kristalle, Schmp. 164° (aus Ethanol), Ausb. 35 %.

$\text{C}_5\text{H}_5\text{NO}_3$ (127,1)
 Ber.: C 47,24 H 3,93 N 11,01
 Gef.: C 47,25 H 4,06 N 11,01
 IR: 3220, 1770, 1700, 1620, 1645 cm^{-1}
 NMR (d_6 -DMSO): 10,40 (s, breit, 1H, D_2O); 5,70 (s, 1H); 3,90 (s, 3H)
 MS (m/e): 127 (M^+)

73. 3-Benzylamino-pyrrolin-2,5-dion 89

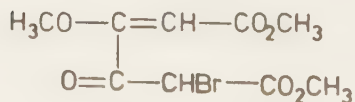


Die Herstellung erfolgt analog 81 aus 250 mg (1,9 mmol) 88 ^{56b)} und 203 mg (1,9 mmol) Benzylamin.

Gelbgrüne Kristalle, Schmp. 111° (aus Methanol), Ausb. 190 mg (50%).

$C_{11}H_{10}N_2O_2$	(202,21)
Ber.:	C 65,33 H 4,97 N 13,83
Gef.:	C 65,26 H 5,01 N 13,67
UV:	211, <u>230</u> , 350 nm
IR:	3290, 3120, 1770, 1695, 1630 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	7,92 (s,breit,1H, D_2O); 7,42 (s,5H); 6,05 (s,breit,1H, D_2O); 4,90 (s,1H); 4,40 (d,J=5Hz,2H)
MS (m/e):	202 (M^+)

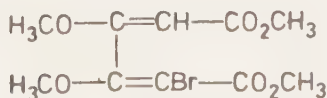
74. 5-Brom-3-methoxy-4-oxo-2-hexen-1,6-disäuredimethylester 90



400 mg (1,5 mmol) 78 werden mit 1,5 mmol Natriummethylat in wasserfreiem Methanol bei Raumtemperatur 10 min gerührt. Nachdem das Methanol i. Vak. entfernt ist, wird der Rückstand mit 2N-Salzsäure versetzt und mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organ. Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Farbloses Öl, Ausb. 380 mg (85%).

$C_9H_{11}BrO_6$	(295,10)		
Ber.:	C 36,63	H 3,75	Br 27,07
Gef.:	C 36,85	H 3,93	Br 26,92
UV:	224 nm		
NMR ($CDCl_3$):	5,40 (s,1H); 5,35 (s,1H); 3,87 (s,3H);		
	3,85 (s,3H); 3,75 (s,3H)		
MS (m/e):	264 (M^+-OCH_3)		

75. 2-Brom-3,4-dimethoxy-2,4-hexadien-1,6-disäuredimethylester 91



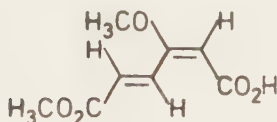
Die Herstellung erfolgt analog 57 aus 300 mg (1mmol) 90 und ether. Diazomethanolösung.

Farblose Kristalle, Schmp. 83° (aus Methanol), Ausb. 290 mg (95%).

$C_{10}H_{13}BrO_6$	(309,12)		
Ber.:	C 38,85	H 4,23	Br 25,81
Gef.:	C 38,85	H 4,15	Br 25,97
UV:	239 nm		

IR:	1710, 1640, 1590 cm^{-1}
NMR (CDCl_3):	5,45 (s, 1H); 3,83 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 3,76 (s, 3H)
MS (m/e):	310/308 (M^+)

76. 4-Methoxy-2,4-hexadien-1,6-disäure-1-methylester 92

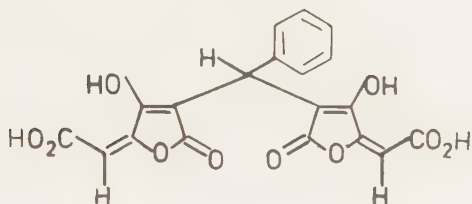


1,0g (5 mmol) 1 ⁴⁾ werden in 10 ml Methanol mit einem Überschuß Natriumborhydrid versetzt. Nach 2 h wird mit saurem Ionenaustauscher angesäuert. Man filtriert die methanolische Lösung vom Ionenaustauscher ab und rotiert ein.

Farblose Kristalle, Schmp. 180° (aus Wasser), Ausb. 300 mg (30%).

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_5$	(186,18)
Ber.:	C 51,60 H 5,42
Gef.:	C 51,66 H 5,47
UV:	290 nm
IR:	3300-2500, 1720, 1660, 1640, 1560 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	8,39 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H); 6,40 (d, $J=16\text{Hz}$, 1H); 5,40 (s, 1H); 3,77 (s, 3H)
MS (m/e):	186 (M^+)

77. 4,4'-Benzyliden-bis-[(E)-(3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure] 93



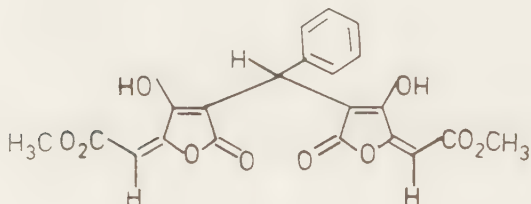
312 mg (2 mmol) 28 ⁴⁾, 106 mg (1 mmol) Benzaldehyd und 60 mg Ammonium-acetat werden in 5 ml Eisessig 10 min unter Rückfluß erhitzt.

Nachdem Zusatz von Wasser wird mit einigen Tropfen 2N-Salzsäure versetzt, und der entstehende Niederschlag abgesaugt. Man wäscht mit Eiswasser nach.

Farblose Kristalle, Schmp. 230° (aus Methanol/Wasser), Ausb. 300 mg (75%).

$C_{19}H_{12}O_{10}$	(400,30)
Ber.:	C 57,00 H 3,01
Gef.:	C 56,61 H 3,21
UV:	264, 310 (S.) nm
IR:	3300-2300, 1790, 1690, 1635, 1610 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	8,35 (s, breit, D_2O); 7,25 (s, 5H); 6,03 (s, 2H); 4,85 (s, 1H)
MS (m/e):	400 (M^+)

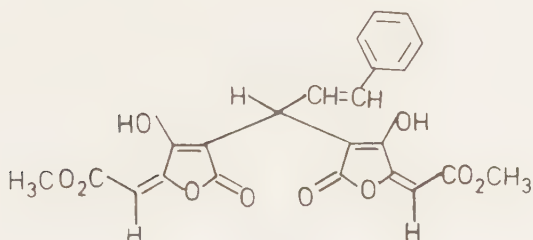
78. 4,4'-Benzyliden-bis-[(E)-(3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester] 94



Die Herstellung erfolgt analog 93 aus 340 mg (2 mmol) 29 ⁴⁾, 106 mg (1 mmol) Benzaldehyd und 60 mg Ammoniumacetat in Eisessig. Farblose Kristalle, Schmp. 205° (aus Methanol), Ausb. 290 mg (70%).

$C_{21}H_{16}O_{10}$	(428,35)
Ber.:	C 58,70 H 3,75
Gef.:	C 57,90 H 3,79
UV:	268, 312 (s.) nm
IR:	3090, 2800-2500, 1780, 1700, 1640 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	12,50 (s, D_2); 7,30 (m, 5H); 5,98 (s, 2H); 5,09 (s, 1H); 3,88 (s, 6H)
MS (m/e):	428 (M^+)

79. 4,4'-Cinnamyliden-bis-[(E)-(3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester] 95



Die Herstellung erfolgt analog 93 aus 340 mg (2 mmol) 29 ⁴⁾, 132 mg (1 mmol) Zimtaldehyd und 60 mg Ammoniumacetat in Eisessig. Farblose Kristalle, Schmp. 120° (aus Methanol), Ausb. 250 mg (60%).

$C_{23}H_{18}O_{10}$

(454,38)

Ber.:

C 60,80 H 3,99

Gef.:

C 60,80 H 4,13

UV:

262, 313 (S.) nm

IR:

2700-2400, 1770, 1685, 1620 cm^{-1}

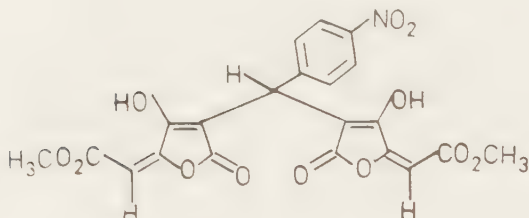
NMR ($CDCl_3$):

12,60 (s, 2H, D_2O); 7,5-6,7 (m, 6H); 5,95 (s, 2H); 4,60 (m, 1H); 3,85 (s, 6H)

MS (m/e):

454 (M^+)

80. 4,4'-(4-Nitro-benzyliden)-bis-[(E)-(3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester] 96



Die Herstellung erfolgt analog 93 aus 340 mg (2 mmol) 29 ⁴⁾, 151 mg (1 mmol) p-Nitrobenzaldehyd und 60 mg Ammoniumacetat.

Farblose Kristalle, Schmp. 183° (aus Methanol), Ausb. 307 mg (65%).

C₂₁H₁₅NO₁₂

(473,35)

Ber.:

C 53,28 H 3,15 N 2,95

Gef.:

C 53,49 H 3,42 N 3,09

UV:

273 nm

IR:

2800-2400, 1780, 1690, 1630, 1600, 1579 cm⁻¹

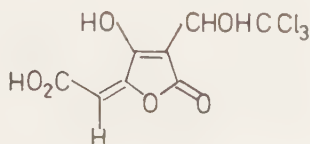
NMR (d₆-DMSO):

8,20 (d, J=9Hz, 2H); 7,58 (d, J=9Hz, 2H); 7,0-6,0 (Anhebung d. Grundl., 2H, D₂O); 6,28 (s, 2H); 5,03 (s, 1H); 3,85 (s, 6H)

MS (m/e):

473 (M⁺)

81. (E)-[4-(2-Trichlor-1-hydroxy-ethyl)-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden]-essigsäure 97



Die Herstellung erfolgt analog 93 aus 470 mg (3 mmol) 28 ⁴⁾, 442 mg (3 mmol) Chloral und 120 mg Natriumacetat.

Gelbliche Kristalle Schmp. 185° (aus Wasser), Ausb. 590 mg (65%).



(303,49)

Ber.:

C 31,66 H 1,65 Cl 34,99

Gef.:

C 31,68 H 1,70 Cl 34,82

UV:

263, 310 (S.) nm

IR:

3500, 2700-2100, 1790, 1640, 1580 cm^{-1}

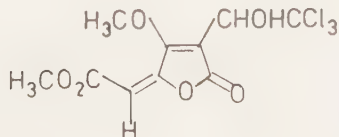
NMR (d_6 -DMSO):

7,85 (s, breit, 3H, D_2O); 5,90 (s, 1H); 4,90 (s, 1H)

MS (m/e):

305/303 (M^+)

82. (E)-[4-(2-Trichlor-1-hydroxy-ethyl)-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden]-essigsäuremethylester 98

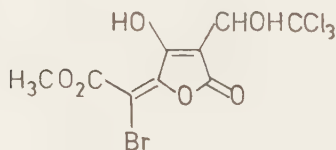


Die Herstellung erfolgt analog 93 aus 850 mg (5 mmol) 29⁴⁾, 736 mg (5 mmol) Chloral und 200 mg Natriumacetat.

Farblose Kristalle, Schmp. 141° (aus Methanol), Ausb. 1,2g (80%).

$C_9H_7Cl_3O_6$	(317,53)
Ber.:	C 34,04 H 2,22 Cl 33,50
Gef.:	C 34,07 H 2,24 Cl 33,60
UV:	270, 315 (S.) nm
IR:	3480, 2600-2400, 1775, 1640, 1570 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	13,30 (s, 1H, D_2O); 6,15 (s, 1H); 5,10 (d, J=12Hz, 1H); 4,46 (d, J=12Hz, 1H); 3,97 (s, 3H)
MS (m/e):	319/317 (M^+)

83. (Z)-[4-(2-Trichlor-1-hydroxy-ethyl)-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden]-bromessigsäuremethylester 99



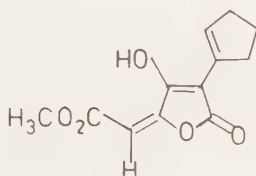
Die Herstellung erfolgt analog 93 aus 1,0g (4 mmol) 41, 588 mg (4 mmol) Chloral und 328 mg Natriumacetat.

Farblose Kristalle, Schmp. 172° (aus Methanol), Ausb. 1,26g (80%).

$C_9H_6BrCl_3O_6$	(396,42)
Ber.:	C 27,24 H 1,52 Br 20,13 Cl 26,80
Gef.:	C 27,30 H 1,61 Br 20,20 Cl 26,75
UV:	305 nm
IR:	3700-3300, 3060, 2700-2100, 1700, 1680, 1640 cm^{-1}

NMR (CDCl_3): 13,2 (s, 1H, D_2O); 5,12 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H,);
 4,40 (d, $J=12\text{Hz}$, 1H); 4,05 (s, 3H)
 MS (m/e): 398/396 (M^+)

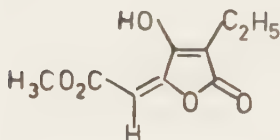
84. [4-(Cyclopenten-1-yl)-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-
 2-yliden]-essigsäuremethylester 100



340 mg (2 mmol) 29⁴⁾ werden mit 505 mg (6 mmol) Cyclopentanon in 10 ml Eisessig mit 100 mg Ammoniumacetat so lange erhitzt, bis die Ausgangsverbindung vollständig umgesetzt ist. Der Eisessig wird i. Vak. abdestilliert und der Rückstand über eine Kieselgel-Säule mit Chloroform als Elutionsmittel gereinigt.
 Gelbe Kristalle, Schmp. 122° (aus Methanol), Ausb. 150 mg (30%).

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5$ (236,23)
 Ber.: C 61,01 H 5,11
 Gef.: C 59,36 H 4,70
 UV: 270 nm
 IR: 2700-2500, 1775, 1680, 1640, 1570 cm^{-1}
 NMR (CDCl_3): 12,50 (s, 1H, D_2O); 6,70 (t, $J=2\text{Hz}$, 1H); 5,95 (s, 1H);
 3,93 (s, 3H); 3,0-1,6 (m, 6H)
 MS (m/e): 236 (M^+)

85. (E)-(4-Ethyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
essigsäuremethylester 101

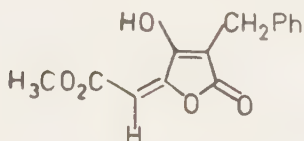


Zu einer Suspension von 530 mg (2,5 mmol) 63 in 4 ml Eisessig werden 312 mg (5 mmol) Natriumcyanoborhydrid portionsweise gegeben. Nach 1 h wird mit 10 ml Wasser und 1 ml konz. Salzsäure versetzt (Abzug, HCN-Entwicklung). Im Kühlschrank läßt man vollständig auskristallisieren und saugt schließlich den Niederschlag ab. Dieser wird mit Eiswasser nachgewaschen.

Gelbliche Kristalle, Schmp. 46° (aus Methanol/Wasser), Ausb. 247 mg (50%).

$C_9H_{10}O_5$	(198,19)
Ber.:	C 54,54 H 5,09
Gef.:	C 54,49 H 5,03
UV:	<u>268</u> , 312 (S.) nm
IR:	3080, 2980, 2800-2500, 1790, 1700, 1660, 1650 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	12,20 (s, 1H, D_2O); 5,95 (s, 1H); 3,90 (s, 3H); 2,37 (q, J=8Hz, 2H); 1,19 (t, J=8Hz, 3H)
MS (m/e):	198 (M^+)

86. (E)-(4-Benzyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäuremethylester 102

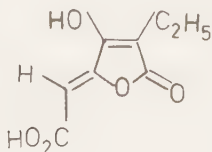


Die Herstellung erfolgt analog 101 aus 685 mg (2,5 mmol) 64, 312 mg (5 mmol) Natriumcyanoborhydrid in 4 ml Eisessig.

Gelbliche Kristalle, Schmp. 71° (aus Methanol/Wasser), Ausb. 350 mg (54%).

$C_{14}H_{12}O_5$	(260,26)
Ber.:	C 64,60 H 4,65
Gef.:	C 64,39 H 4,60
UV:	<u>267</u> , 312 (S.) nm
IR:	3060, 2700-2500, 1775, 1695, 1630 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	12,40 (s, 1H, D_2O); 7,31 (s, 5H); 5,93 (s, 1H); 3,90 (s, 3H); 3,63 (s, 2H)
MS (m/e):	260 (M^+)

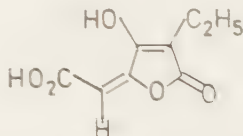
87. (Z)-(4-Ethyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure 103



Die Herstellung erfolgt analog 101 aus 200 mg (1 mmol) 67 und 130 mg (2 mmol) Natriumcyanoborhydrid in 1 ml Eisessig. Gelbliche Kristalle, Schmp. 125° (aus Wasser), Ausb. 95 mg (50%).

$C_8H_8O_5$	(184,16)
Ber.:	C 52,18 H 4,37
Gef.:	C 52,67 H 4,00
UV:	260, 309 nm
IR:	3600-2800, 1770, 1765, 1690, 1635 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	9,10 (s, 2H, D_2O); 6,01 (s, 1H); 2,25 (q, J=8Hz, 2H); 1,10 (t, J=8Hz, 3H)
MS (m/e):	184 (M^+)

88. (E)-(4-Ethyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-essigsäure 104

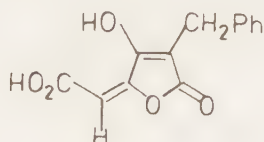


1,0g (5 mmol) 101 werden in einer wässrigen Lösung von 600 mg (10 mmol) Kaliumhydroxyd 15 min auf 80° erhitzt. Nach dem Ansäuern mit 2N-Schwefelsäure extrahiert man mit Ethylacetat und dampft die getrockneten Extrakte ein. Schwach gelbe Kristalle, Schmp. 210° (Zers. aus Wasser), Ausb. 0,7g (76%).

$C_8H_8O_5$	(184,16)
Ber.:	C 52,18 H 4,37
Gef.:	C 52,41 H 4,13

UV:	<u>258</u> , 309 nm
IR:	3650-3300, 2990, 2700-2200, 1760, 1640 cm ⁻¹
NMR (d ₆ -DMSO):	<u>9,6-9,0</u> (s,breit,2H,D ₂ O); 5,69 (s,1H); 2,19 (q,J=8Hz,2H); 1,05 (t,J=8Hz,3H)
MS (m/e):	184 (M ⁺)

89. (E)-(4-Benzyl-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
essigsäure 105

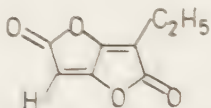


Die Herstellung erfolgt analog 104 aus 650 mg (2,5 mmol) 102 und
280 mg (5 mmol) Kaliumhydroxyd in 15 ml Wasser.

Schwach gelbe Kristalle, Schmp. 235° (Zers., aus Wasser), Ausb. 490 mg (80%).

C ₁₃ H ₁₀ O ₅	(246,23)
Ber.:	C 63,40 H 4,10
Gef.:	C 63,35 H 4,21
UV:	<u>257</u> , 316 nm
IR:	3400, 2800-2200, 1690, 1640, 1500 cm ⁻¹
NMR (d ₆ -DMSO):	10,15 (s,breit,2H,D ₂ O); 7,30 (s,5H); 5,88 (s,1H); 3,50 (s,2H)
MS (m/e):	246 (M ⁺)

90. 3-Ethyl-2,5-dihydro-furo [3,2-b]furan-2,5-dion 106



1,55g (10 mmol) 104 werden in 20 ml wasserfreiem Chloroform mit 2 ml Thionylchlorid 2 h unter Rückfluß erhitzt. Chloroform und überschüssiges Thionylchlorid werden i. Vak. abgezogen.

Farblose Kristalle, Schmp. 41° (aus Diisopropylether), Ausb. 1,32g (80%).

$C_8H_6O_4$

(166,14)

Ber.:

C 57,84 H 3,64

Gef.:

C 57,82 H 3,81

IR:

3120, 1840, 1710, 1650 cm^{-1}

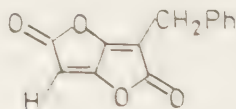
NMR ($CDCl_3$):

5,50 (s, 1H); 2,50 (q, J=7Hz, 2H); 1,30 (t, J=7Hz, 3H)

MS (m/e):

166 (M^+)

91. 3-Benzyl-2,5-dihydro-furo [3,2-b]furan-2,5-dion 107

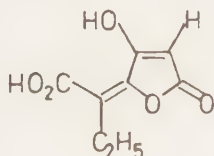


Die Herstellung erfolgt analog 106 aus 500 mg (2 mmol) 105 und

1 ml Thionylchlorid. Farblose Kristalle, Schmp. 48° (aus Diisopropylether Ether), Ausb. 340 mg (75%).

$C_{13}H_8O_4$	(228,21)
Ber.:	C 68,42 H 3,53
Gef.:	C 68,32 H 3,66
IR:	3160, 1825, 1710, 1650 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	7,30 (s,5H); 5,49 (s,1H); 3,65 (s,2H)
MS (m/e):	228 (M^+)

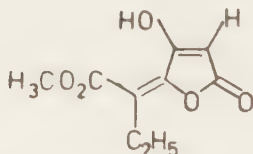
92. (E)-2-(3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-buttersäure 108



500 mg (3 mmol) 106 werden bei Raumtemperatur 3 h in 5 ml Wasser gerührt. Das Wasser wird unter vermindertem Druck entfernt. Gelbliche Kristalle, Schmp. 144° (aus Wasser), Ausb. 138 mg (25%).

$C_8H_8O_5$	(184,16)
Ber.:	C 52,17 H 4,37
Gef.:	C 52,00 H 4,34
UV:	268 nm
IR:	3140, 3000-2300, 1730, 1600 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	10,70 (s,breit,2H, D_2O); 5,10 (s,1H); 2,50 (q, $J=7Hz$,2H); 1,05 (t, $J=7Hz$,3H)
MS (m/e):	184 (M^+)

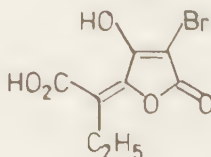
93. (E)-2-(3-Hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-buttersäuremethylester 109



500 mg (3 mmol) 106 werden 2 h bei Raumtemperatur in wasserfreiem Methanol gerührt. Das Methanol wird i. Vak. abgezogen, und das Substanzgemisch aus 109 und 101 wird über Kieselgel-Dickschichtplatte aufgetrennt. Laufmittel: Chloroform
 Hellgelbe Kristalle, Schmp. 84° (aus Methanol/Wasser), Ausb. 200 mg (30%).

$C_9H_{10}O_5$	(198,19)
Ber.:	C 54,54 H 5,04
Gef.:	C 54,45 H 5,15
UV:	272 nm
IR:	3130, 2980, 2700-2400, 1780, 1670, 1610, 1580 cm^{-1}
NMR ($CDCl_3$):	13,00 (s, 1H, D_2O); 5,40 (s, 1H); 3,99 (s, 3H); 2,60 (q, $J=7Hz$, 2H); 1,15 (t, $J=7Hz$, 3H)
MS (m/e):	198 (M^+)

94. (E)-2-(4-Brom-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-buttersäure 110

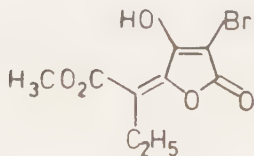


Die Herstellung erfolgt analog 33 aus 500 mg (2,7 mmol) Gemisch aus 108 und 104 (Umsetzungsprodukt aus 106 und Wasser) und 440 mg (2,7 mmol) Brom.

Hellgelbe Kristalle, Schmp. 176° (Zers., aus Wasser), Ausb. 213 mg (30%).

$C_8H_7BrO_5$	(263,06)
Ber.:	C 36,50 H 2,68 Br 30,30
Gef.:	C 36,70 H 2,96 Br 30,25
UV:	<u>267</u> , 328 nm
IR:	3600-3400, 2700-2300, 1780, 1630 cm^{-1}
NMR (d_6 -DMSO):	7,55 (s, breit, 2H, D_2O); 2,42 (q, $J=7Hz$, 2H); 1,00 (t, $J=7Hz$, 3H)
MS (m/e):	264/262 (M^+)

95. (E)-2-(4-Brom-3-hydroxy-5-oxo-2,5-dihydro-furan-2-yliden)-
buttersäuremethylester 111



Die Herstellung erfolgt analog 33 aus 500 mg (2,5 mmol) Gemisch aus 109 und 101 (Produkt aus 106 und Methanol) und 400 mg (2,5 mmol) Brom. Bläugelbe Kristalle, Schmp. 113° (aus Methanol), Ausb. 350 mg (50%).

$C_9H_9BrO_5$	(277,08)
Ber.:	C 39,01 H 3,27 Br 28,84
Gef.:	C 38,96 H 3,26 Br 28,73
UV:	<u>279</u> , 320 (S.) nm

IR: 2700-2400, 1790, 1670, 1620 cm^{-1}
NMR (CDCl_3): 13,40 (s,breit,1H, D_2O); 4,00 (s,3H);
2,61 (q, $J=7\text{Hz}$,2H); 1,15 (t, $J=7\text{Hz}$,3H)
MS (m/e): 278/276 (M^+)

Literaturverzeichnis

- 1) a) H.-D. Stachel, Arch. Pharmaz. 295, 753 (1962)
b) H.-D. Stachel, Arch. Pharmaz. 296, 479 (1963)
- 2) K. K. Harigel, Dissertation, Univ. München 1967
- 3) H. Burghard, Dissertation, Univ. München 1972
- 4) M. Jungkenn, Dissertation, Univ. München 1973
- 5) M. Haas, Dissertation, Univ. München 1974
- 6) H. Poschenrieder, Dissertation, Univ. München 1975
- 7) Ch. Kreiner, Dissertation, Univ. München 1976
- 8) B. Hampl, Dissertation, Univ. München 1979
- 9) K. Dandl, Dissertation, Univ. München 1980
- 10) P. Pfister, Dissertation, Univ. München 1981
- 11) E. Immerz-Winkler, Dissertation, Univ. München 1981
- 12) V. Lomitzky, Dissertation, Univ. München 1983
- 13) B. Wiesend, Dissertation, Univ. München 1984
- 14) F. M. Dean, Naturally Occuring Oxygen Ring Compounds,
Butterworths, 1963
- 15) F. R. Foden, J. McCornich und D. M. O'Mant, C. A. 81,
120438 t (1974)
- 16) D. J. Faulkner, Tetrahedron Lett. 1975, 769
- 17) C. M. Fell, J. Heaps und J. S. E. Holkers, J. Chem. Soc.
Chem. Commun. 1979, 81
- 18) R. Hänsel und A. Pelter, Phytochemistry 10, 1627 (1971)
- 19) R. Hensel, J. Schulz, A. Pelter und M. T. Ayoub, Z. Naturforsch.
34b, 1576 (1979)
- 20) H.-D. Stachel und K. Dandl, Tetrahedron Lett. 1980, S. 2891
- 21) H. Iinuma, H. Nakamura, H. Nakanawa, T. Masuda, S. Takano, T. Takenshi, H. Umezawa, Y. Iitaka und A. Obayashi, J. Antibiotics 36,
448 (1983)

- 22) H. Kohl, S. V. Bhat, J. R. Patell, N. M. Gandhi, J. Nazareth, P. V. Divekar und N. J. de Souza, *Tetrahedron Lett.* 1974, 984
- 23) a) W. D. Celmer, F. W. Tanner, M. Harfenist, T. M. Lees und J. A. Solomons, *J. Am. Chem. Soc.* 74, 6304 (1952)
b) W. D. Celmer und J. A. Solomons, *J. Am. Chem. Soc.* 77, 2861 (1955)
- 24) U. Schmidt und F. Geiger, *Liebigs Ann. Chem.* 664, 168 (1963)
- 25) G. Büchi und G. Lukas, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 5654 (1964)
- 26) K. Hagio und N. Yoneda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 47, 1484 (1974)
- 27) J. E. Ellis, J. H. Fried, I. T. Harrison, E. Rapp und C. H. Ross, *J. Org. Chem.* 42, 2891 (1977)
- 28) E. Immerz-Winkler, Univ. München, unveröffentlicht
- 29) a) K. Heyns und A. Linkies, *Chem. Ber.* 108, 3637 (1975)
b) H. Poschenrieder, Univ. München, unveröffentlicht
- 30) R.C.F. Jones und S. Sumaria, *Tetrahedron Lett.* 1978, 3173
- 31) P. Lugosi, Univ. München, unveröffentlicht
- 32) Gattermann, Wieland, *Die Praxis des organischen Chemikers* S. 457, Verlag Walter de Gruyter, Berlin 1982
- 33) W. Dickmann, J. Hoppe und R. Stein, *Ber. dtsch. chem. Ges.* 37 4627 (1904)
- 34) a) L. Bouveault, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 9, 368 (1893)
b) R.A.H. Plimmer, *J. Chem. Soc.* 127, 2651 (1925)
- 35) F.G. Mann, J.W.G. Porter, in: Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1952, Bd VIII/3 S. 432
- 36) W. H. Weaver in S. Patai, *The Chemistry of the nitro and nitroso groups*, John Wiley & Sons, London 1970, Part 2, S. 29
- 37) I. J. Borowitz und L. I. Grossmann, *Tetrahedron Lett.* 1962, 471
- 38) D.H. Williams und I. Fleming, *Spektroskopische Methoden zur Strukturaufklärung*, Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1979
- 39) Hanson, *Synthesis* 1 (1974)

- 40) B. Eistert, in: W. Foerst, Neuere Methoden der präparativen Organischen Chemie I, S.359, Verlag Chemie, Weinheim 1949
- 41) M. Regitz, Diazoalkane, Eigenschaften und Synthesen, Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1977
- 42) F. Arndt und B. Eistert, in: Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Verlag Georg Thieme, Stuttgart 1952, Bd. VIII/3 S.556
- 43) J. Vollhard, Liebigs Ann. Chem. 282, 1 (1894)
- 44) S. Murai, Y. Kuraki, K. Hagesawa und S. Tsutsumi, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1972, 946
- 45) T. Toyoda, K. Sasakura und T. Sugasawa, J. Org. Chem. 46, 189 (1981)
- 46) D.M. Bailey, R.E. Johnson und N.F. Albertson, Org. Synth. 51, 100 (1971)
- 47) a) J. v Braun und W. Rudolf, Ber. dtsch. chem. Ges. 67, 275 (1934)
b) R.H. Wiley und S.C. Slaymaker, J. Am. Chem. Soc. 80, 1385 (1958)
- 48) D.J. Hamilton und M.J. Price, Chem. Commun. 1969, 414
- 49) H.-D. Stachel und H. Poschenrieder, Arch. Pharm. (Weinheim), im Druck
- 50) A.H. Blatt, Chem. Rev. 27, 413 (1940)
- 51) a) L.J. Haynes und J.W.M. Jamieson, J. Chem. Soc. 1958, 4132
b) F.H. Andresen, A. Svendsen und P.M. Boll, Acta Chim. Scand. 28, 130 (1974)
- 52) R.R. Schmidt und O. Miyata, Tetrahedron Lett. 1982, 1793
- 53) H. Bossard, R. Mory, M. Schmid und Hch. Zollinger, Helv. Chim. Acta 42, 1653 (1959)
- 54) E.N. Marvell und M.J. Joncich, J. Am. Chem. Soc. 73, 973 (1951)
- 55) R.L. Edwards und M. Gill, J. Chem. Soc. (London) 1973, 1534
- 56) a) H.-D. Stachel, Universität München, unveröffentlicht
b) A. Rothhaas, Liebigs Ann. Chem. 501, 295 (1933)
- 57) F. Kögl, Liebigs Ann. Chem. 456, 234 (1928)
- 58) H. Poschenrieder, Univ. München, unveröffentlicht
- 59) N.G. Clemo und G. Pattenden, Tetrahedron Lett. 1982, 581

- 60) F.E. Ziegler, Th. Günther und R.V. Nelson, Synth. Commun. 1980, 661
- 61) C.F. Nutaitis, R.A. Schultz, J. Obaza und F.X. Smith, J. Org. Chem. 45, 4606 (1980)

Lebenslauf

Koser-Gross,
Christiane

geboren am 28.11.1955 in Darmstadt, als erstes
von zwei Kindern des Apothekers Karl Koser und
seiner Ehefrau Elisabeth geb. Berg.
Verheiratet seit 29.4.1983 mit dem Dipl. Volks-
wirt Dr. Roland Gnos.

Schulbildung:

April 1962 - April 1966
Volksschule in Hechtsheim
April 1966 - Sept. 1971
Maria-Ward-Schule Mainz
Sept. 1971 - Mai 1974
Bischöfl. Willigis-Gymnasium Mainz

Reifeprüfung: 20.5.1974 in Mainz

PTA-Ausbildung: Okt. 1974 - März 1976
Chemieschule Fresenius Wiesbaden

Studium der Pharmazie: SS 1976 - SS 1977 an der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
SS 1977 - SS 1979 an der
Ludwig-Maximilian-Universität München

Praktikantenzeit: 1.11.1979 - 30.4.1980, Martinus-Apotheke Mainz,
Karl Koser

Pharm. Staatsexamen: 1. Abschnitt: März 1978
2. Abschnitt: Okt. 1979
3. Abschnitt: Dez. 1980

Approbation: 22.4.1981

Promotion: Seit 1.5.1980 unter Anleitung von Prof. Dr.
H.-D. Stachel
Jan. 1981 - Mai 1984 vollbesch. wiss. Hilfskraft

